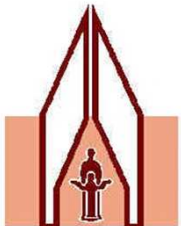


Traitement actuel de l'hépatite C

Marc Bourliere , MD
Hôpital Saint Joseph
Marseille, France

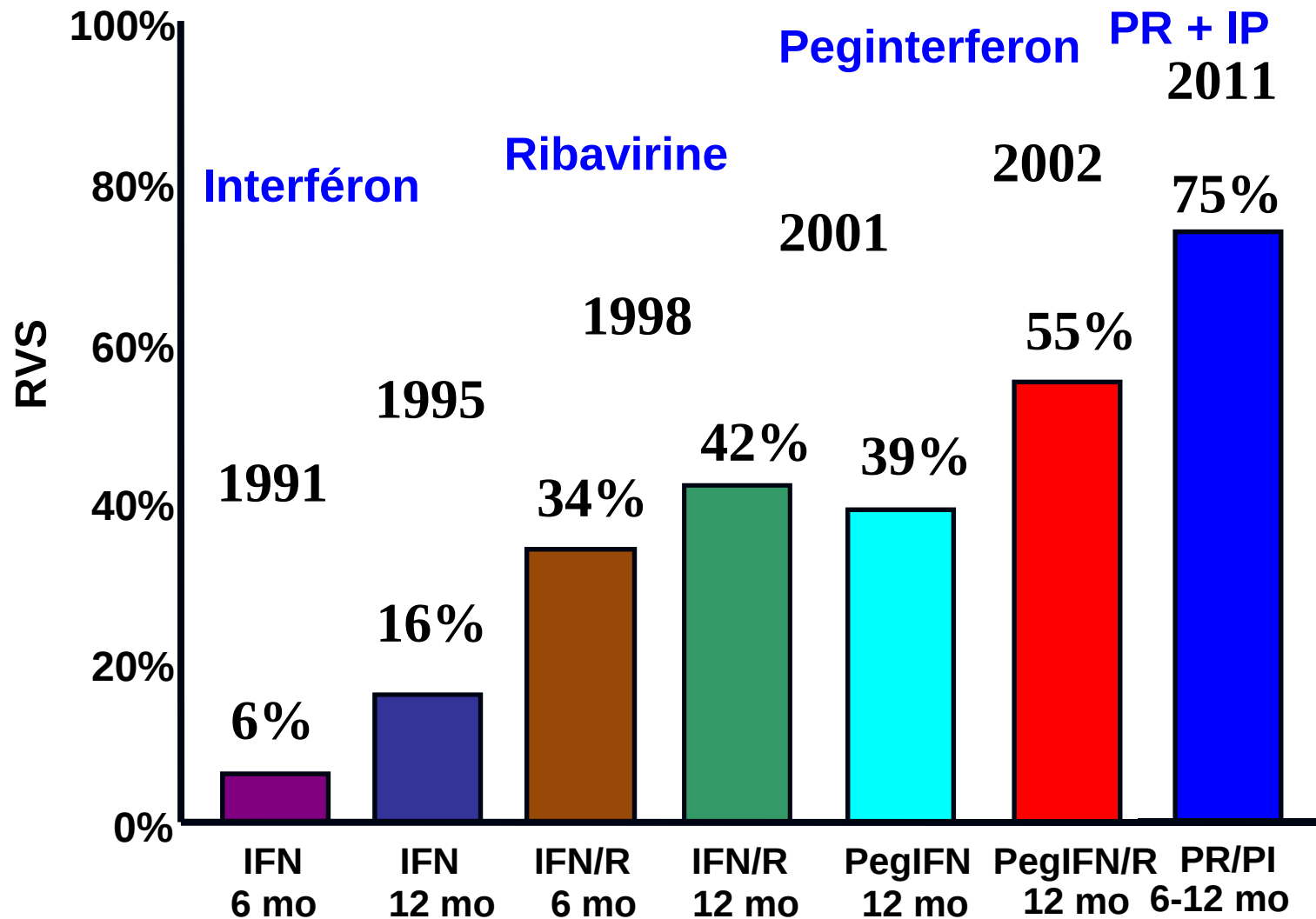
1^{er} colloque francophone méditerranée
VIH / hépatites
27-29 Mars 2015 Alger



Conflits d'intérêt

- Board member for : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK, Vertex, Idenix
- Speaker for : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

Évolution et Optimisation des traitements



Risque / bénéfice (EIG / RVS 12)

(nombre de patients)

Facteurs de risque EIG	Plaquettes $> 100,000/\text{mm}^3$	Plaquettes $\leq 100,000/\text{mm}^3$
Albumine ≥ 35 g/L	RVS >> EIG (306)	RVS > EIG (74)
Albumine < 35 g/L	RVS > EIG (31)	RVS >> EIG (37)

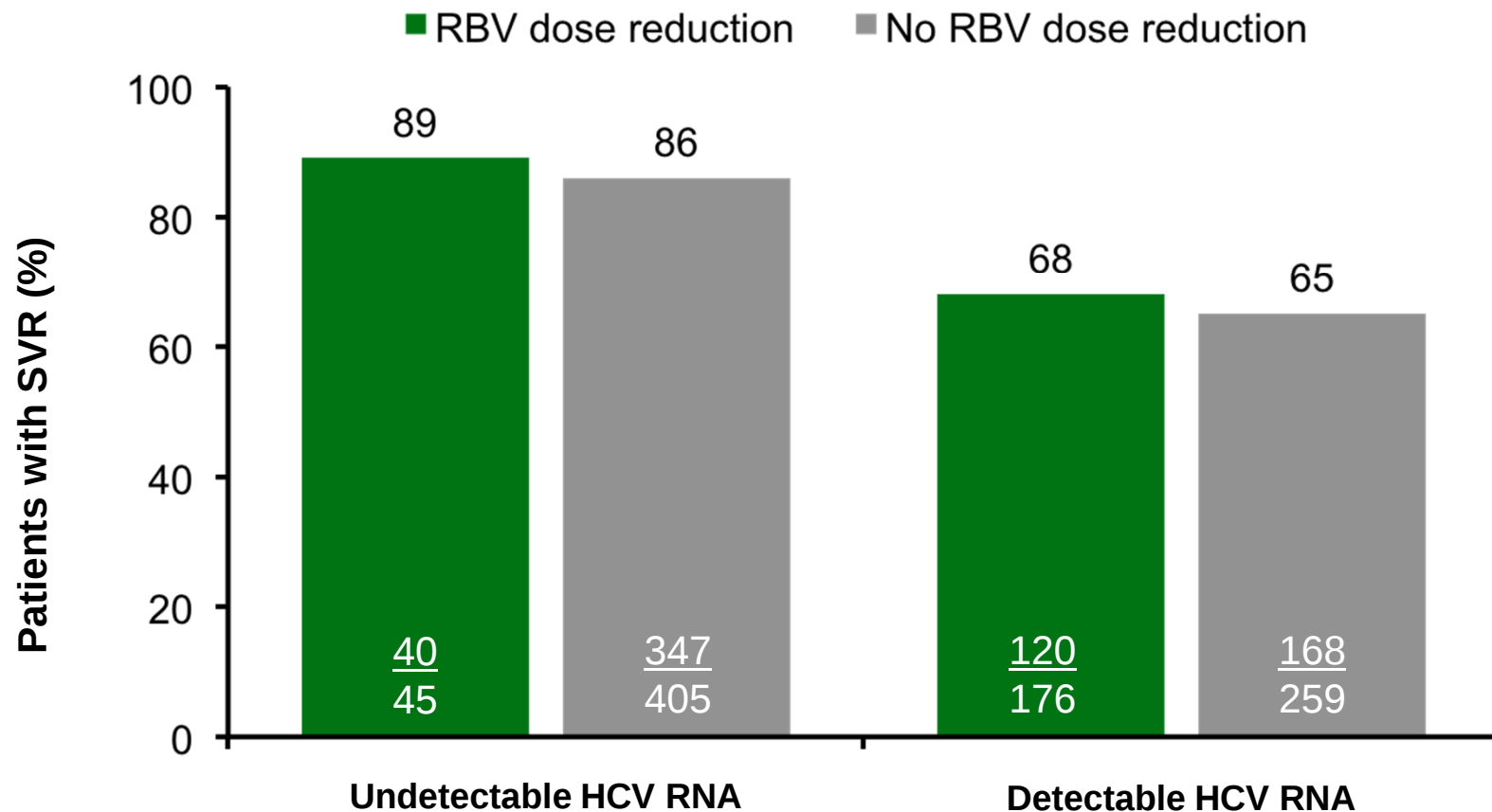
9%

Données manquantes chez 69 patients

Hezode C et al. J Hepatol 2014

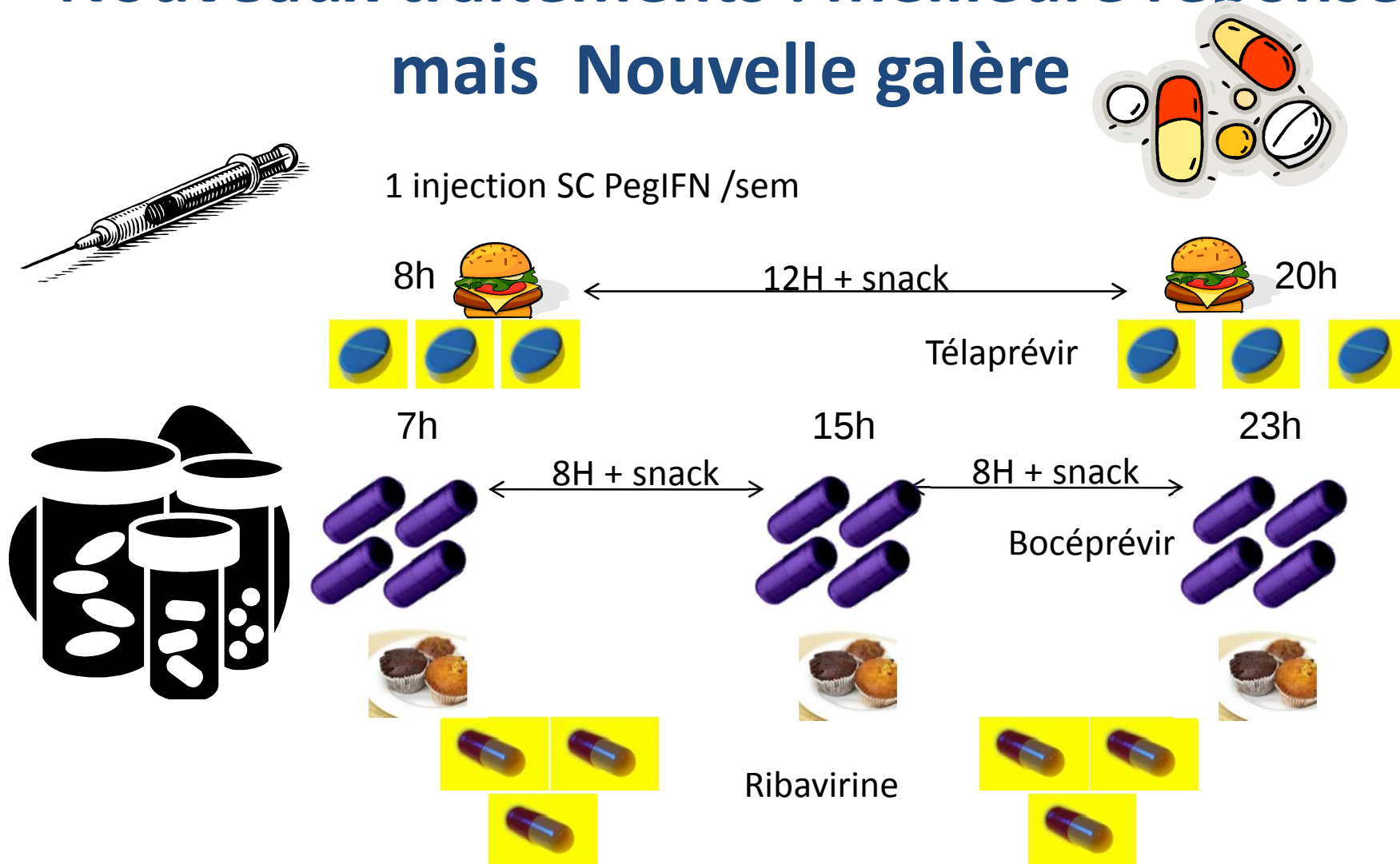
Hezode C et al. Gastroenterology 2014

RVS selon la réduction de la dose de la ribavirine pendant les 4 premières semaines de traitement et selon le statut viral



- Small sample sizes among previously treated patients limit interpretation of data in REALIZE, however similar trends were observed

Nouveaux traitements : meilleure réponse mais Nouvelle galère



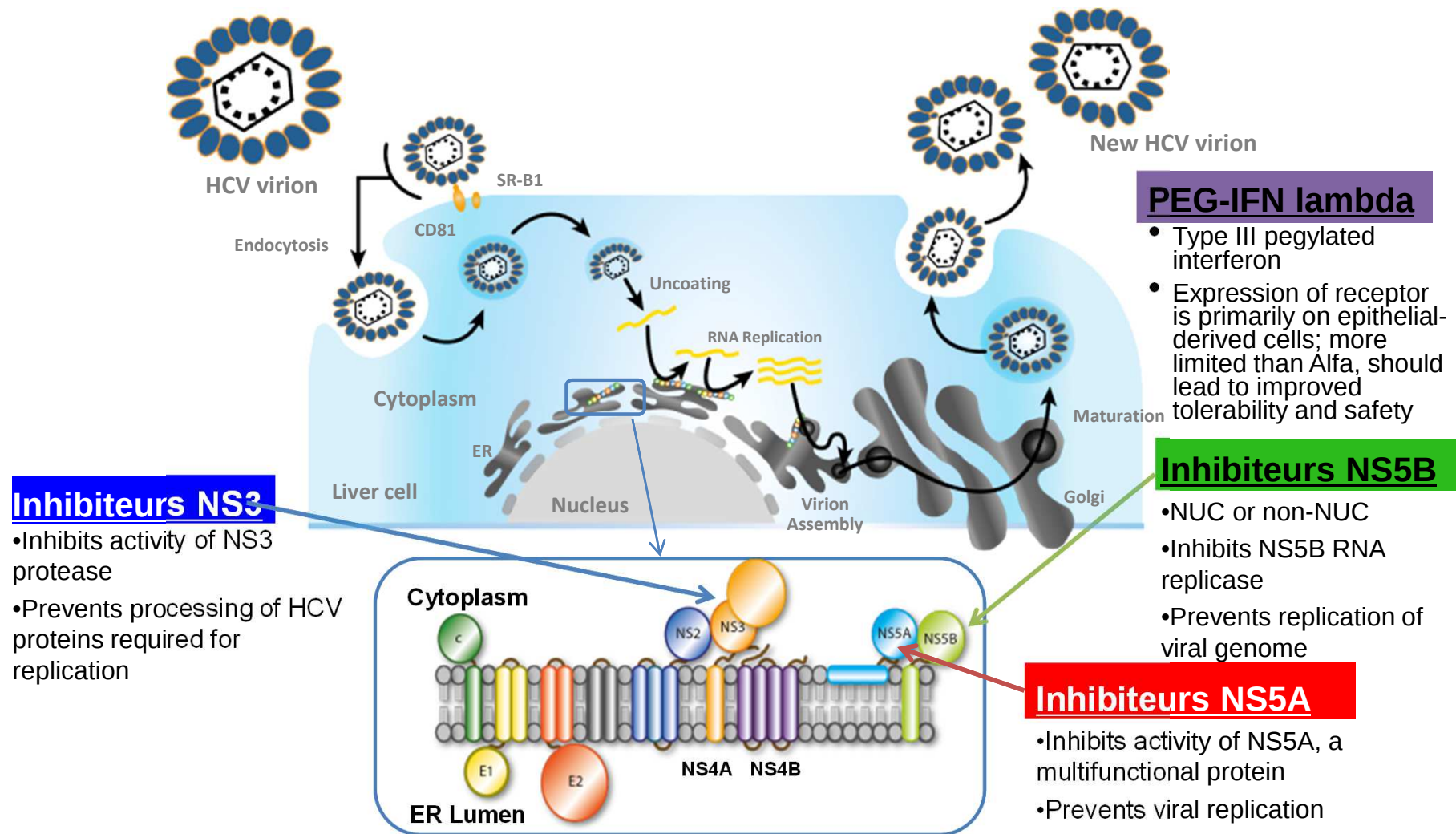
De 11 à 18 cp par jour

Et une tolérance médiocre

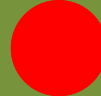


Traitement plus efficace mais beaucoup d'effets secondaires

De nombreuses molécules de classes différentes ont été développées



Comparaison des profils des antiviraux directs (AVD)

AVD	Pangénotypique	Efficacité	Résistance	Tolérance
Inhibiteurs protéase 1 ^{ère} génération				
Nouveaux Inhibiteurs protéase				
Inhibiteurs NS5A				
Inhibiteurs polymérase non-nuc				
Inhibiteurs polymérase nucléosidique				
Inhibiteurs polymérase nucléotidique				



Profil favorable



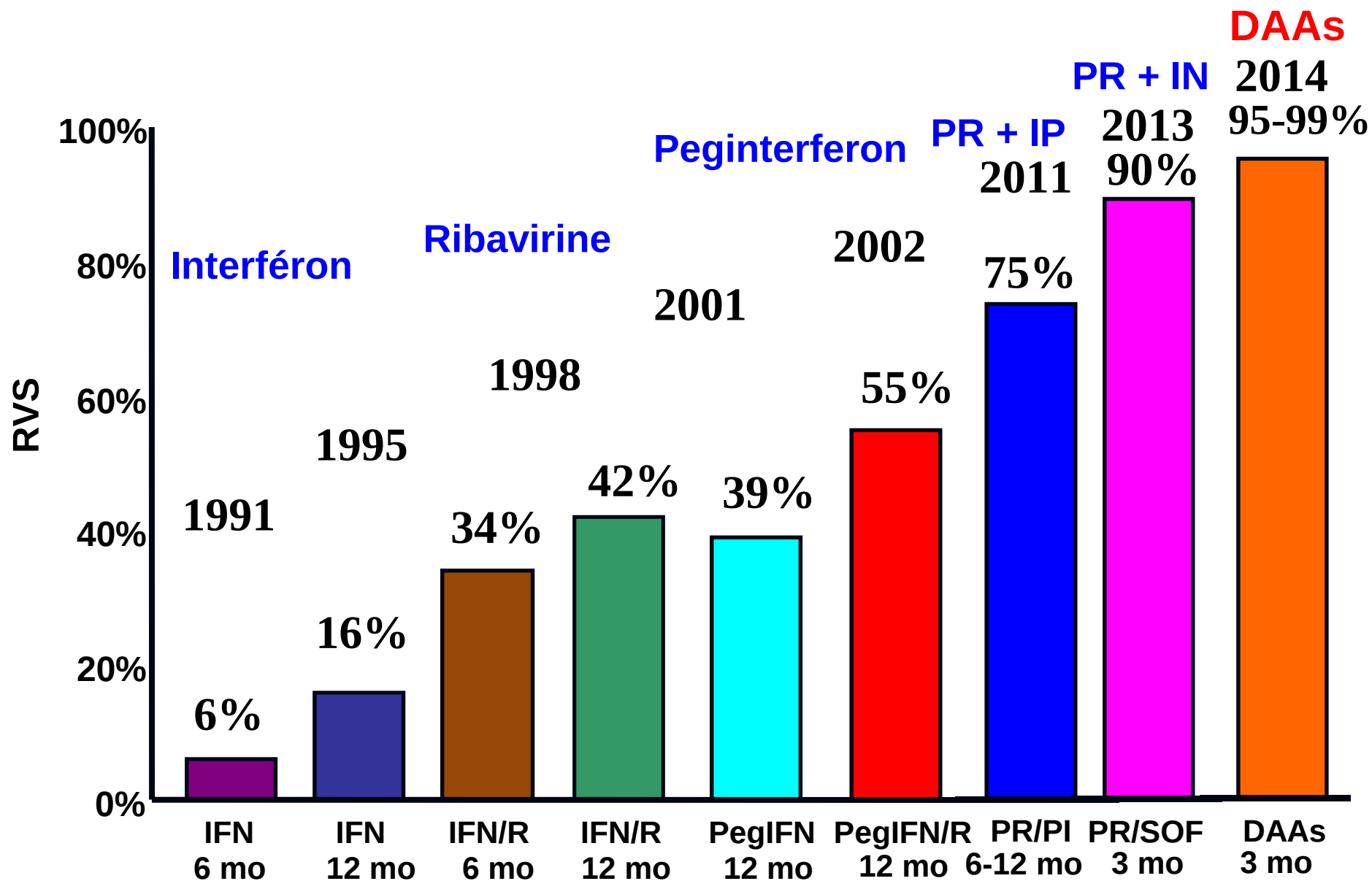
Profil intermédiaire



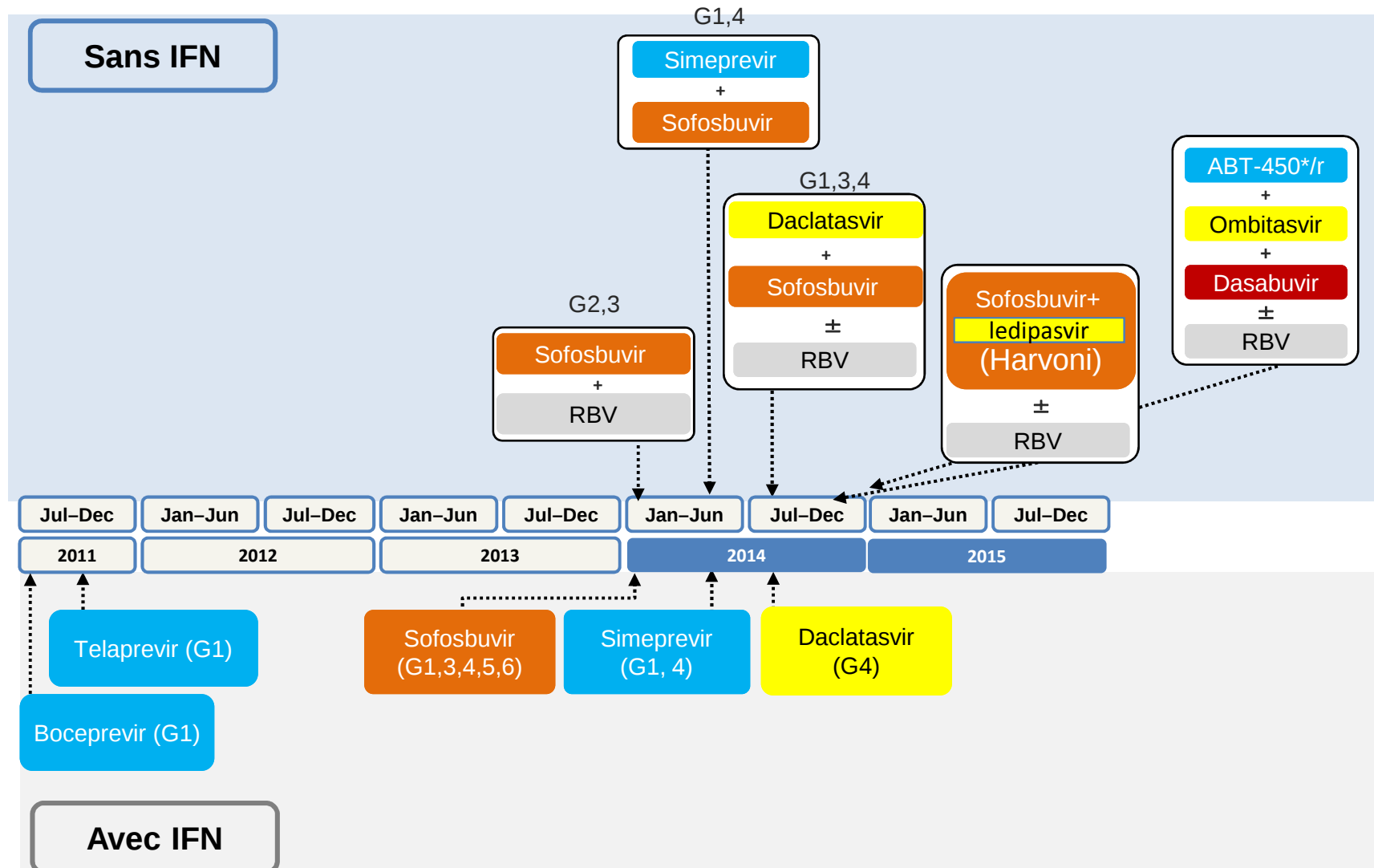
Profil moins favorable

Adapté de Famik H, et al. Antivir Ther 2012;17:771-783
 Bourlière M et al. Ther Adv Infect 2013 DOI:10.1177/20499361135026
 Shah N et al. Expert Opin. Investing drugs 2013;22(9):1107-1121

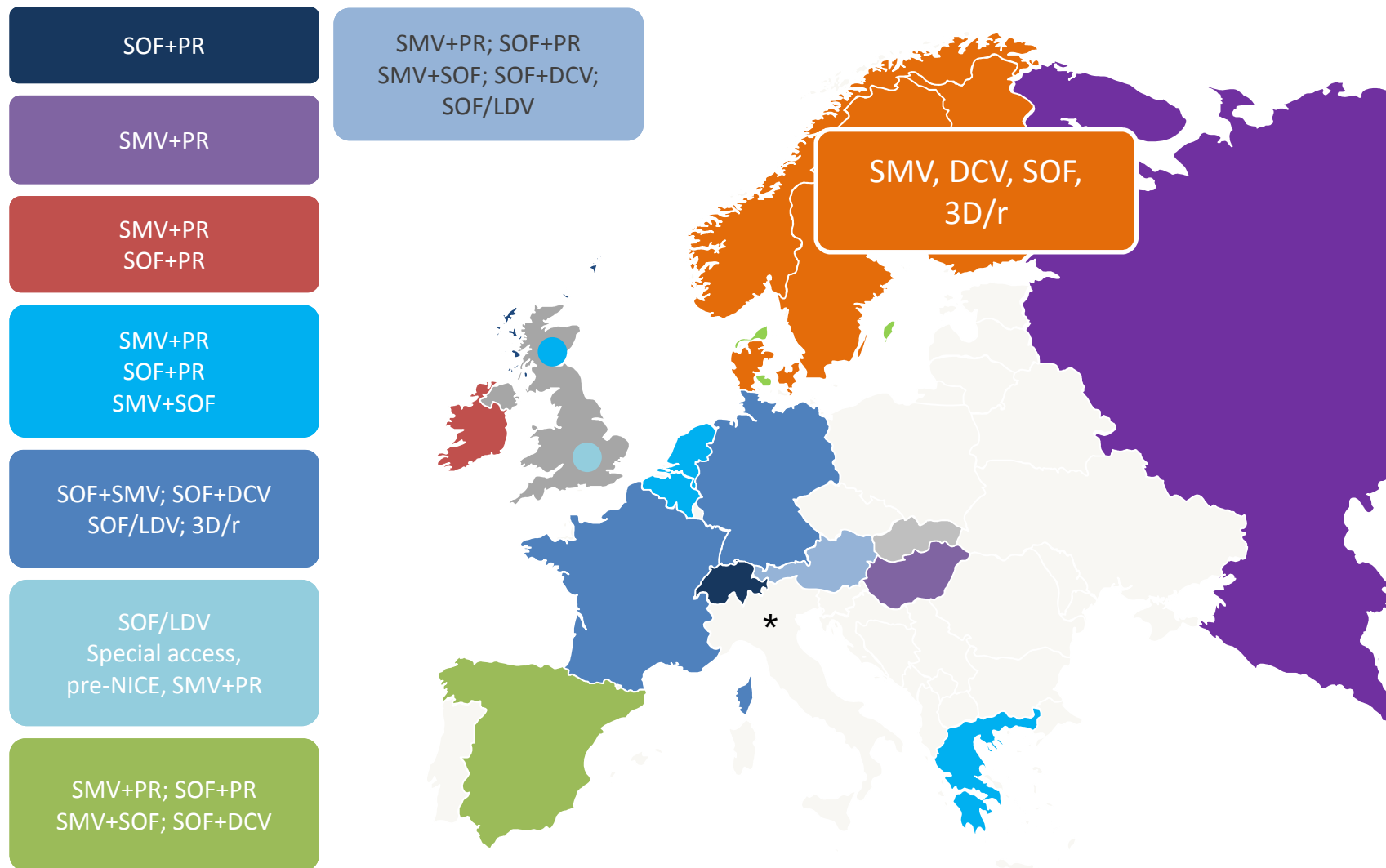
Évolution et Optimisation des traitements



Molécules et combinaisons approuvées par EMA



Accès actuel aux antiviraux directs en Europe en 2015



* IT: SOF et SMV agréé discussion prix

PATIENTS GENOTYPE 1

Traitement Génotype 1

sofosbuvir + PegIFN α + ribavirin 12 sem

simeprevir + PegIFN α + ribavirin 12/24-48 sem

daclatasvir + PegIFN α + ribavirin* 12-24 / 24-48 sem

sofosbuvir + ribavirin 24 sem

simeprevir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

daclatasvir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

Traitement Génotype 1

sofosbuvir + PegIFN α + ribavirin 12 sem

simeprevir + PegIFN α + ribavirin 12/24-48 sem

daclatasvir + PegIFN α + ribavirin* 12-24 / 24-48 sem

sofosbuvir + ribavirin 24 sem

simeprevir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

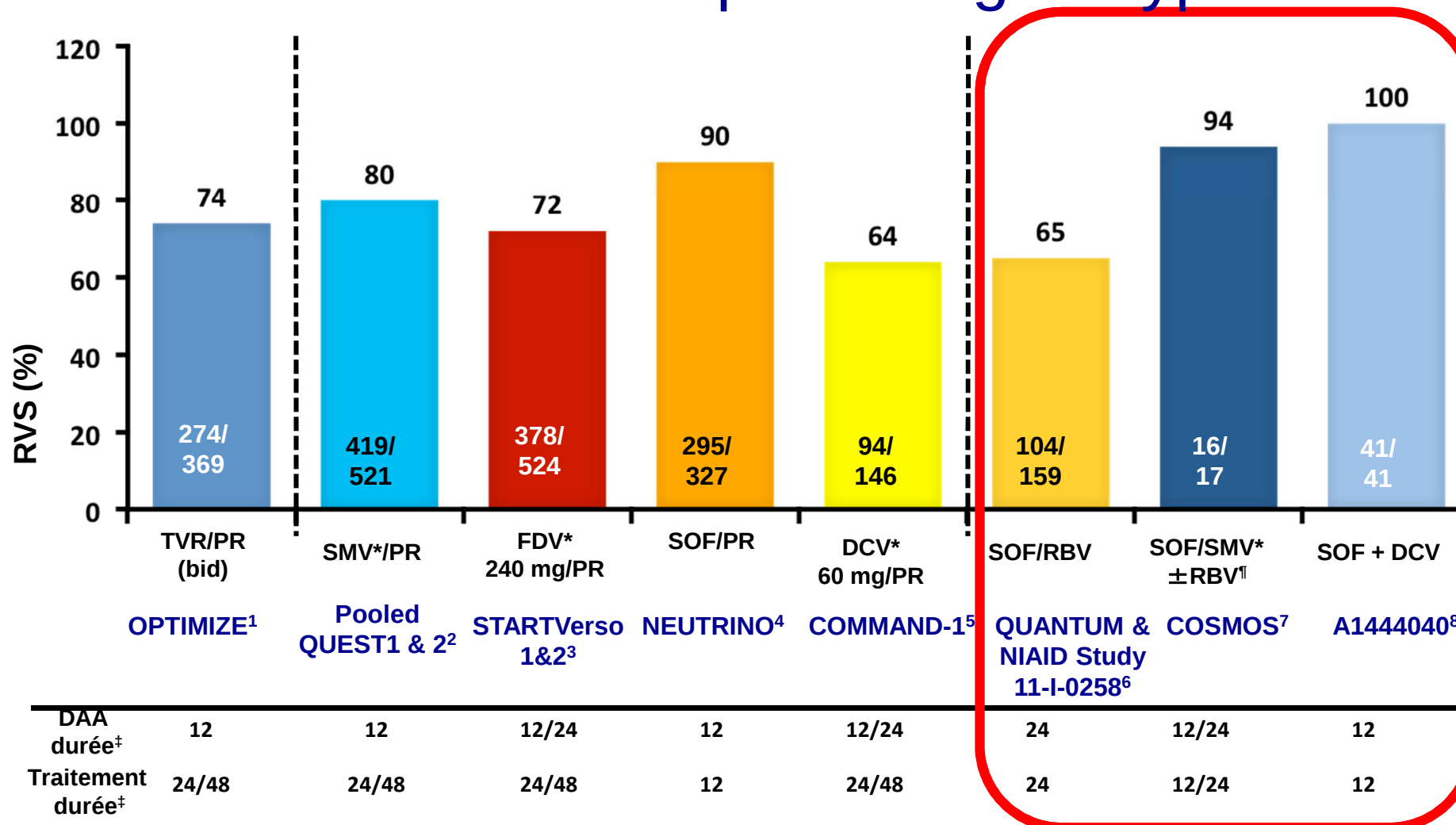
daclatasvir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

Sofosbuvir+ Ledipasvir ($\pm$ ribavirin) 12sem

Paritaprevir/r + Ombitasvir (Viekirax) + Dasabuvir (Exviera) ($\pm$ ribavirin) 12sem

Les essais cliniques

Traitement actuel des patients génotype 1 naïfs



Cross comparison of studies cannot be carried out

Q8h, every 8 hours; bid, twice daily

*Not yet approved in Europe; [‡]duration in weeks

[†]F4 excluding non-VF failures

1. Buti M, et al. Gastroenterology 2014;146:744–53; 2. Jacobson I, et al. AASLD 2013. Abstract 1122

3. Jensen D, et al. AASLD 2013. Abstract 1088; 4. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878–87

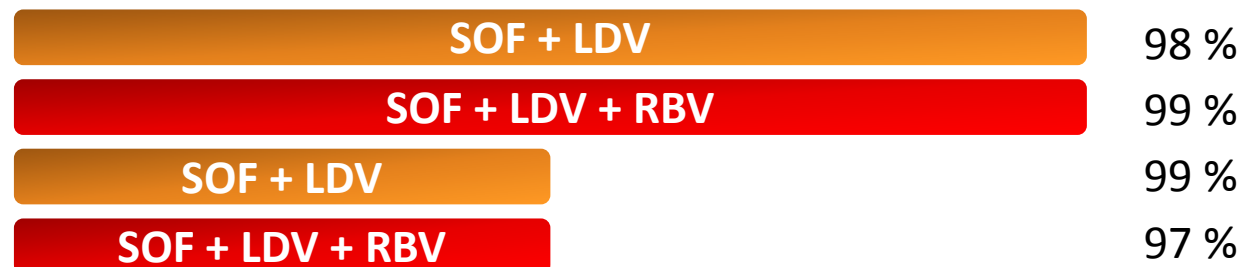
5. Hézode C, et al. AASLD 2012. Abstract 755; 6. Sofosbuvir EU SmPC

7. Lawitz E, et al. EASL 2014. Abstract O165; 8. Sulkowski M, et al. NEJM 2014;370:211–21

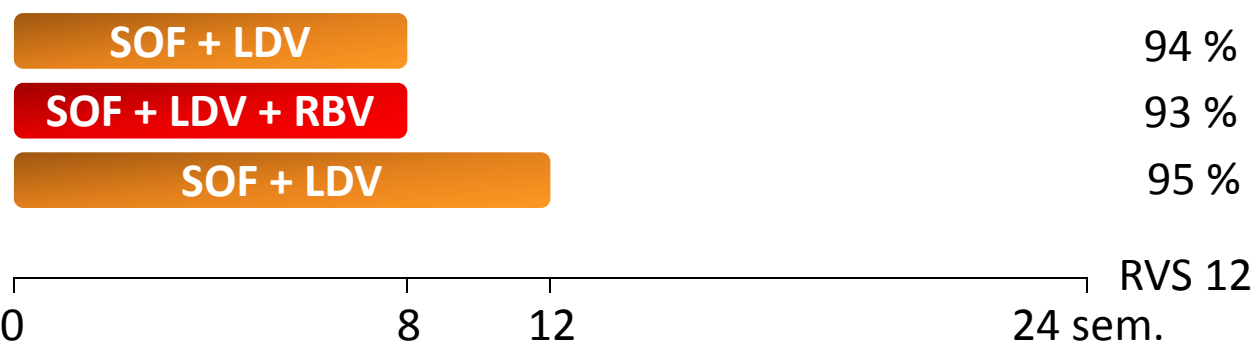
Phases III

sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) $\pm$ RBV

ION-1 ¹
12 vs 24 sem.
G1 naïfs (865pts)



ION-3 ³
8 vs 12 sem.
G1 naïfs non cirrhotiques (647pts)



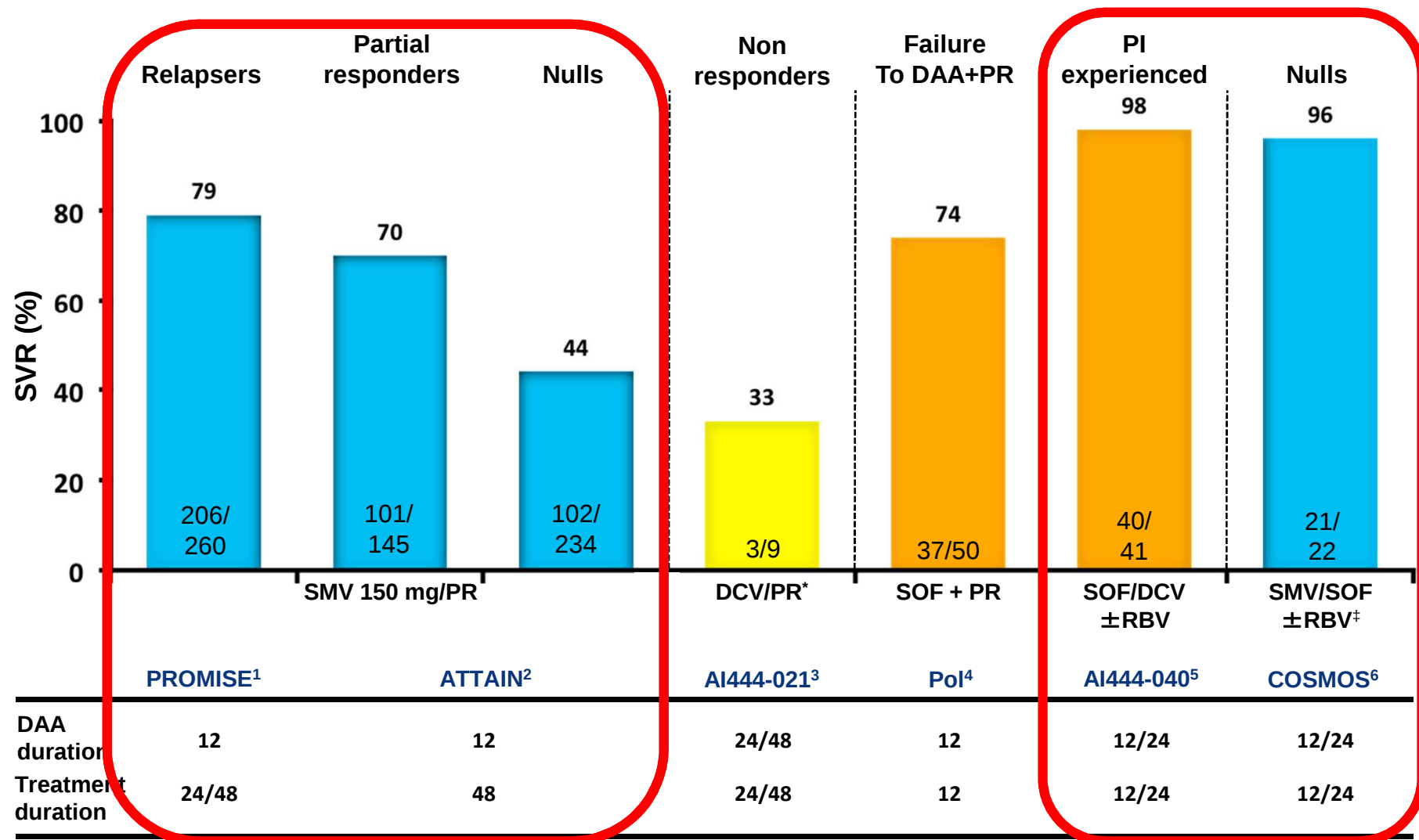
➔ Très grande efficacité de la bithérapie SOF + LDV avec ou sans RBV, pour 8 sem. chez les naïfs et 12 sem. pour les patients avec fibrose F $\geq$ 3

¹ Mangia A, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O164 actualisé

² Afdhal N, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O109 actualisé

³ Kowdley KV, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O56 actualisé

Traitement actuel des patients génotype 1 en échec de traitement



Cross comparison of studies cannot be carried out

*Obtained in Japanese patients

‡In F4 patients excluding non-virologic failures

1. Forns X, et al. Gastroenterol 2014;146:1669–79; 2. Reddy K, et al. APASL 2014 Oral presentation

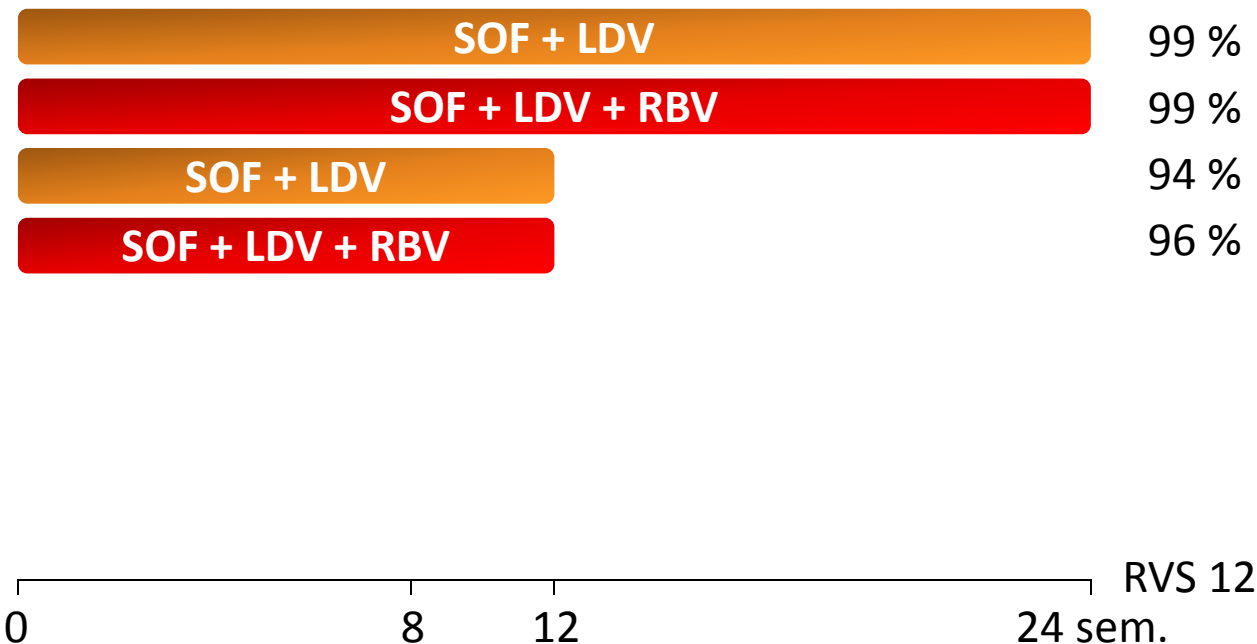
3. Suzuki F, et al. APASL 2012; 4. Pol S et al EASL 2014

5. Sulkowski MS, et al. N Engl J Med 2014;370:211–21; 6. Lawitz E, et al. EASL 2014. Abstract O165

Phases III

sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) $\pm$ RBV

ION-2 ²
12 vs 24 sem.
Prétraités
G1 (440 pts)



➔ Très grande efficacité de la bithérapie SOF + LDV avec ou sans RBV, pour 12 sem pour les pré-traités non cirrhotiques

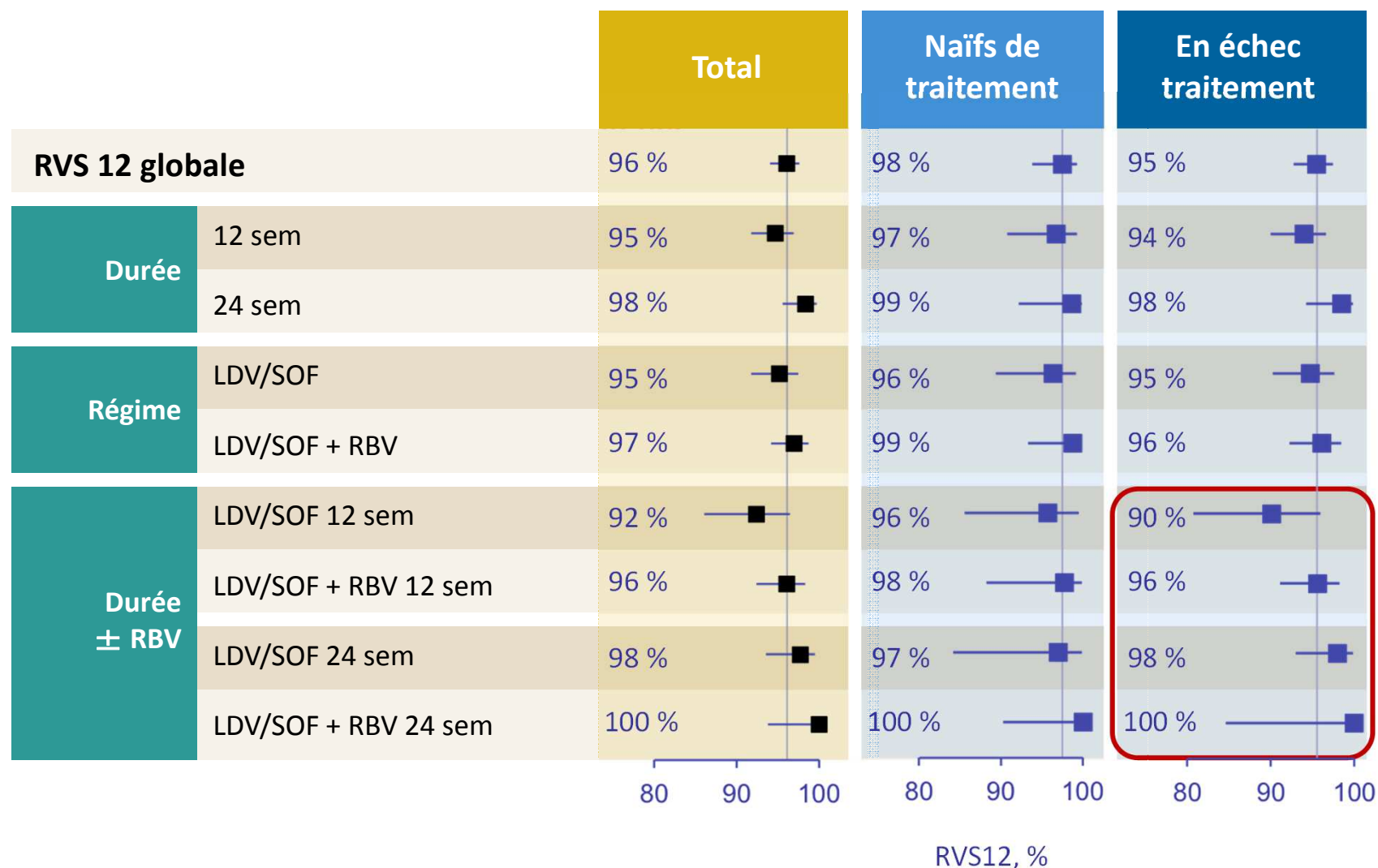
¹ Mangia A, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O164 actualisé

² Afdhal N, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O109 actualisé

³ Kowdley KV, Etats-Unis, EASL 2014, Abs. O56 actualisé

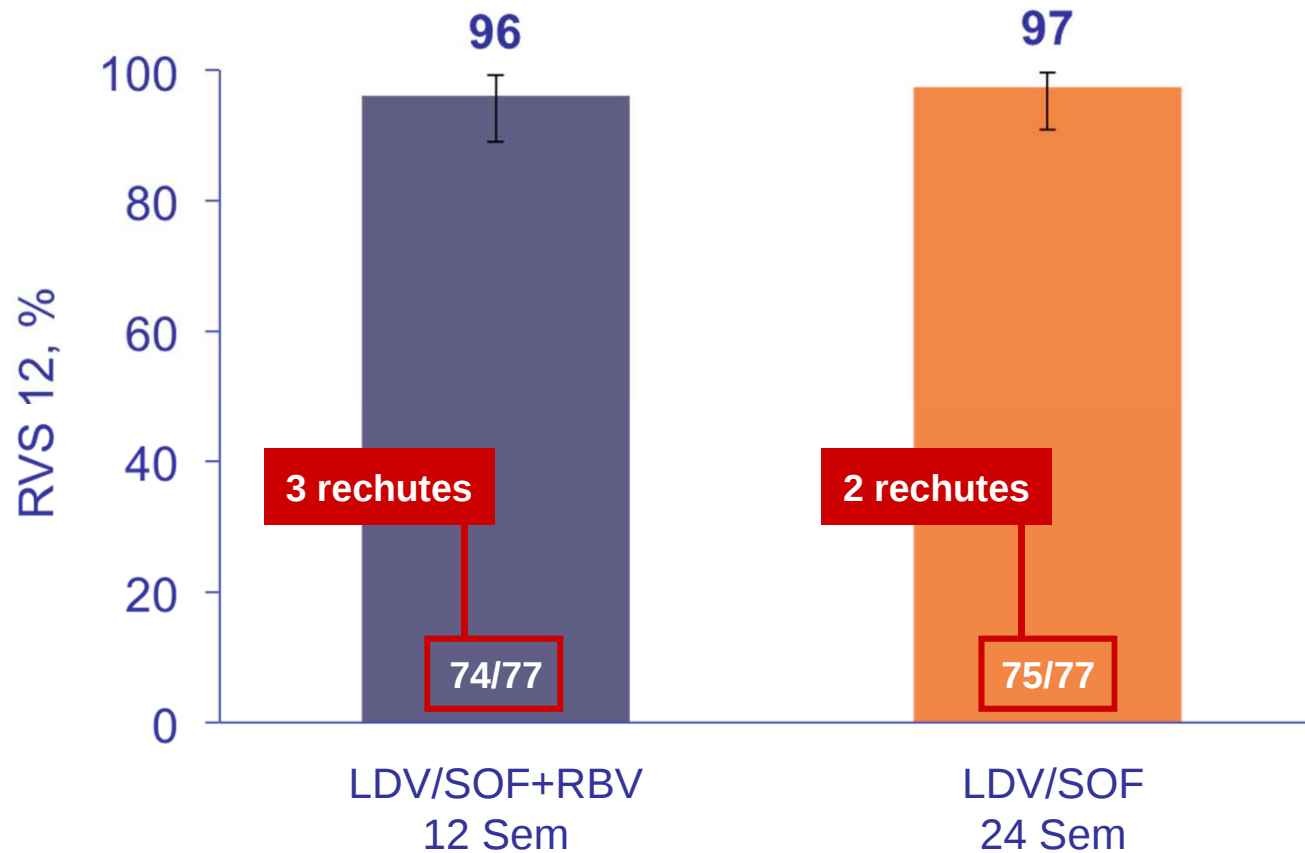
Sofosbuvir + Ledipasvir chez les patients G1 cirrhotiques

Réponse Virologique Soutenue



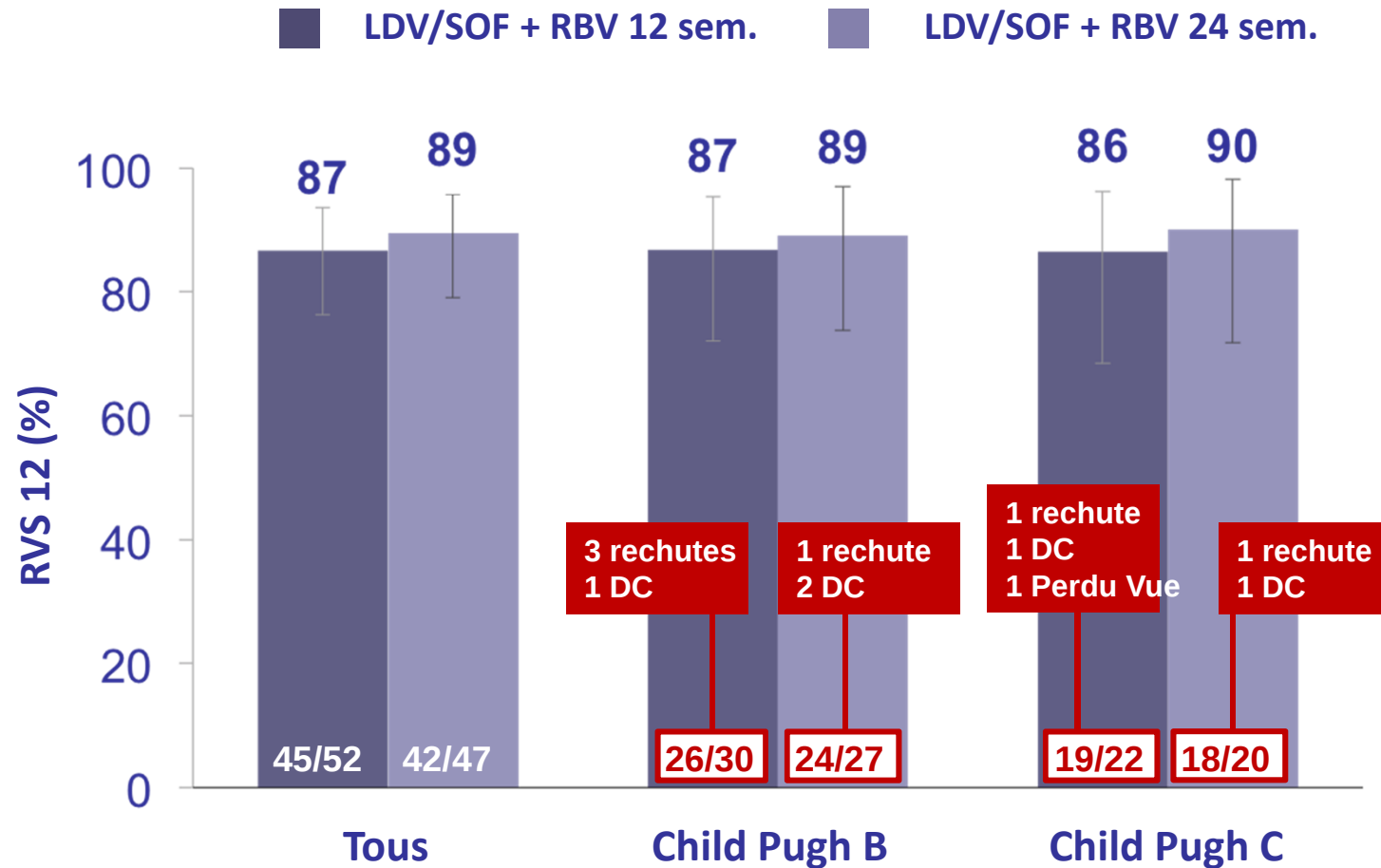
Sofosbuvir/ledipasvir + RBV 12 sem. chez les patients cirrhotiques G1 en échec de trithérapie avec IP

Réponse virologique soutenue



LDV/SOF + RBV chez des patients ayant une cirrhose décompensée

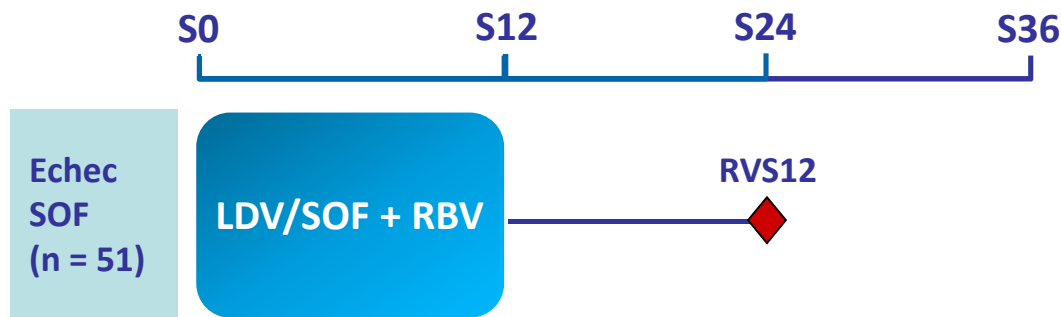
RVS12



6 sujets transplantés exclus de l'analyse
3 sujets n'ont pas atteints RVS12

Retraitement par LDV/SOF des patients ayant eu une non-réponse à un traitement contenant du SOF

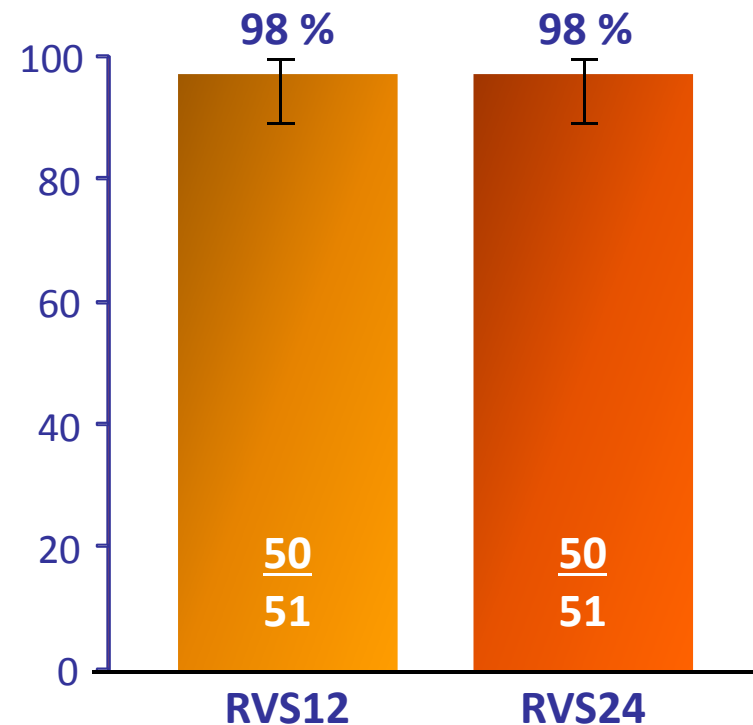
Schéma du retraitement



→ 51 patients G1 non répondeurs

- PEG-IFN/RBV + SOF : 25
- SOF ± RBV : 21
- SOF placebo + PEG-IFN/RBV : 5

RVS12 et RVS24 (%)



3 DAA/ritonavir +/- R: paritaprevir/r (PI), ombitasvir (NS5AI) and dasabuvir (NS5B NNI) for 12-24 weeks in GT-1 patients (VIEKIRAX+EXVIERA)

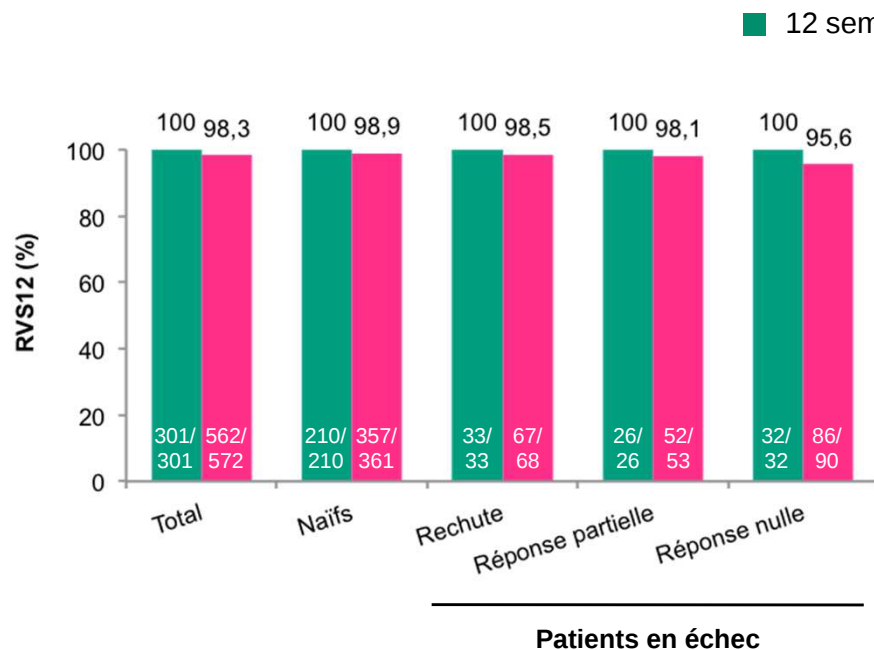
STUDY	Patients	Treatment	SVR12
SAPPHIRE-I (12 weeks)	Treatment naïve (n = 631)	3DAA + RBV (n = 473)	96 %
SAPPHIRE-II (12 weeks)	Treatment-experienced (n = 394)	3DAA + RBV (n = 297)	96 %
PEARL-II (12 weeks)	GT1b Treatment-experienced (n = 179)	3DAA + RBV (n = 88)	96 %
		3DAA (n = 91)	100 %
PEARL-III (12 weeks)	GT1b Treatment naïve (n = 419)	3DAA + RBV (n = 210)	99 %
		3DAA (n = 209)	99 %
PEARL-IV (12 weeks)	GT1a Treatment naïve (n = 305)	3DAA + RBV (n = 100)	97%
		3DAA (n = 205)	90%
TURQUOISE-II (12 & 24 weeks)	GT1 with compensated cirrhosis , naïve and Treatment-experienced (n = 380)	3DAA + RBV, 12 weeks. (n = 208)	92 %
		3DAA + RBV, 24 weeks. (n = 172)	96 %

3DAA/ritonavir = combination of ABT-450/ritonavir (150/100 mg) with ombitasvir (ABT-267) (25 mg) QD plus dasabuvir (ABT-333) (250 mg) BID

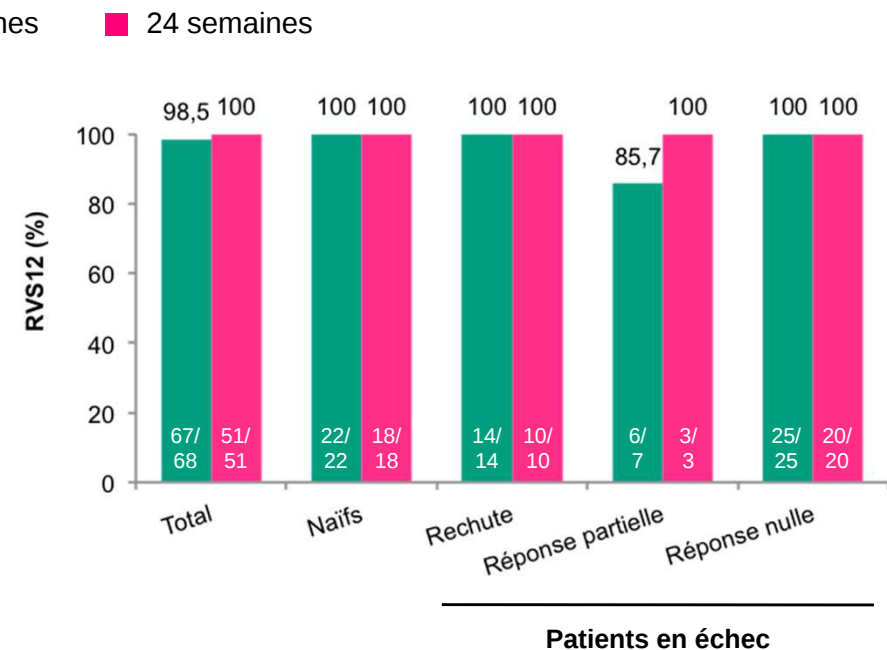
ABT-450/r/ombitasvir/dasabuvir $\pm$ ribavirine chez les patients infectés par un VHC G1b

- 992 patients VHC G1b issus de 5 essais thérapeutiques

RVS12 – Malades non cirrhotiques



RVS12 – Malades cirrhotiques

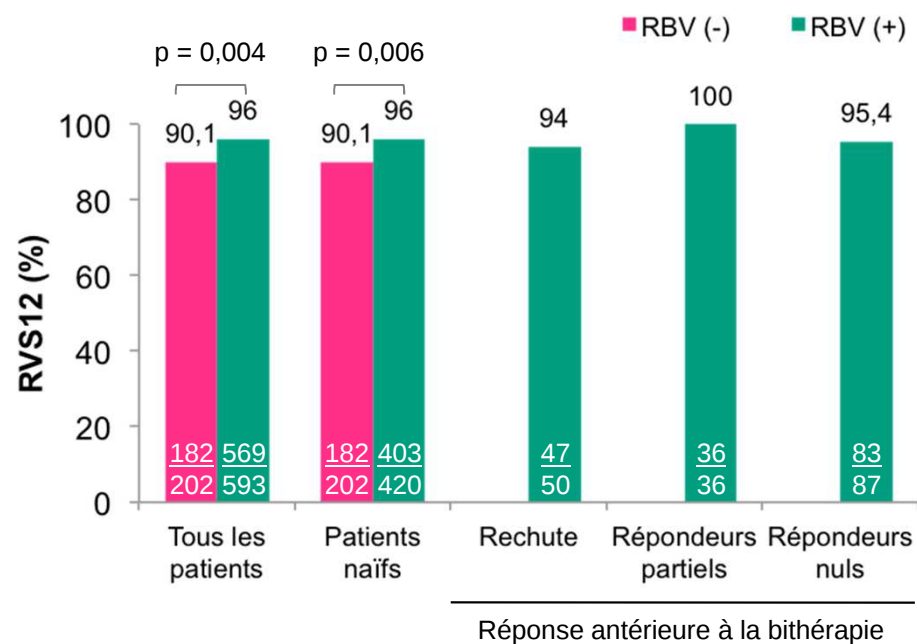


→ Une durée de traitement de 12 semaines est suffisante chez les malades de génotype 1b avec des résultats proches de 100 %

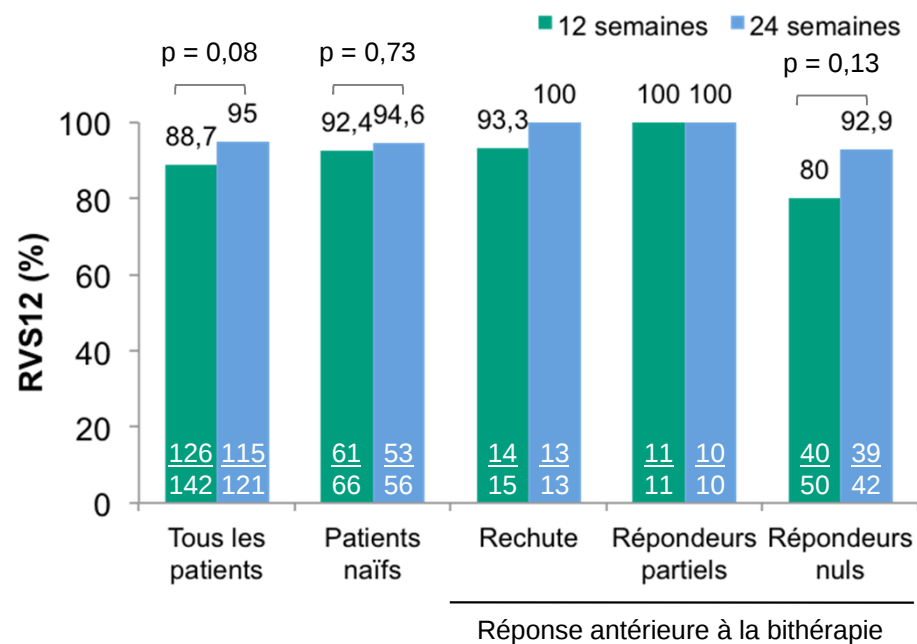
Association ABT-450/r/ombitasvir et dasabuvir chez les patients G1a (1)

- Résultats poolés de 4 études de phase III chez les patients de génotype 1a (n = 1 058)
- Non cirrhotiques : 12 semaines avec ou sans RBV
- Cirrhotiques : 12 ou 24 semaines avec RBV

Non-cirrhotiques (n = 795)



Cirrhotiques (n = 263)



La « vraie Vie »

Sofosbuvir dans la vraie Vie

Cohorte Target

2 330 patients inclus
dans 53 centres américains,
canadiens et allemands

Cohorte Trio

1 211 patients inclus
dans 231 centres
aux États-Unis

- Protocole de traitement selon les recommandations actuelles

Schémas thérapeutiques

Cohorte (Nb patients traités)	SOF/Peg/RBV	SOF/RBV	SOF/SMV	SOF/SMV/RBV
Target (2 063)	384	667	784	228
Trio (995)	384	227	320	

- Recueil des données démographiques, cliniques, virologiques et de tolérance

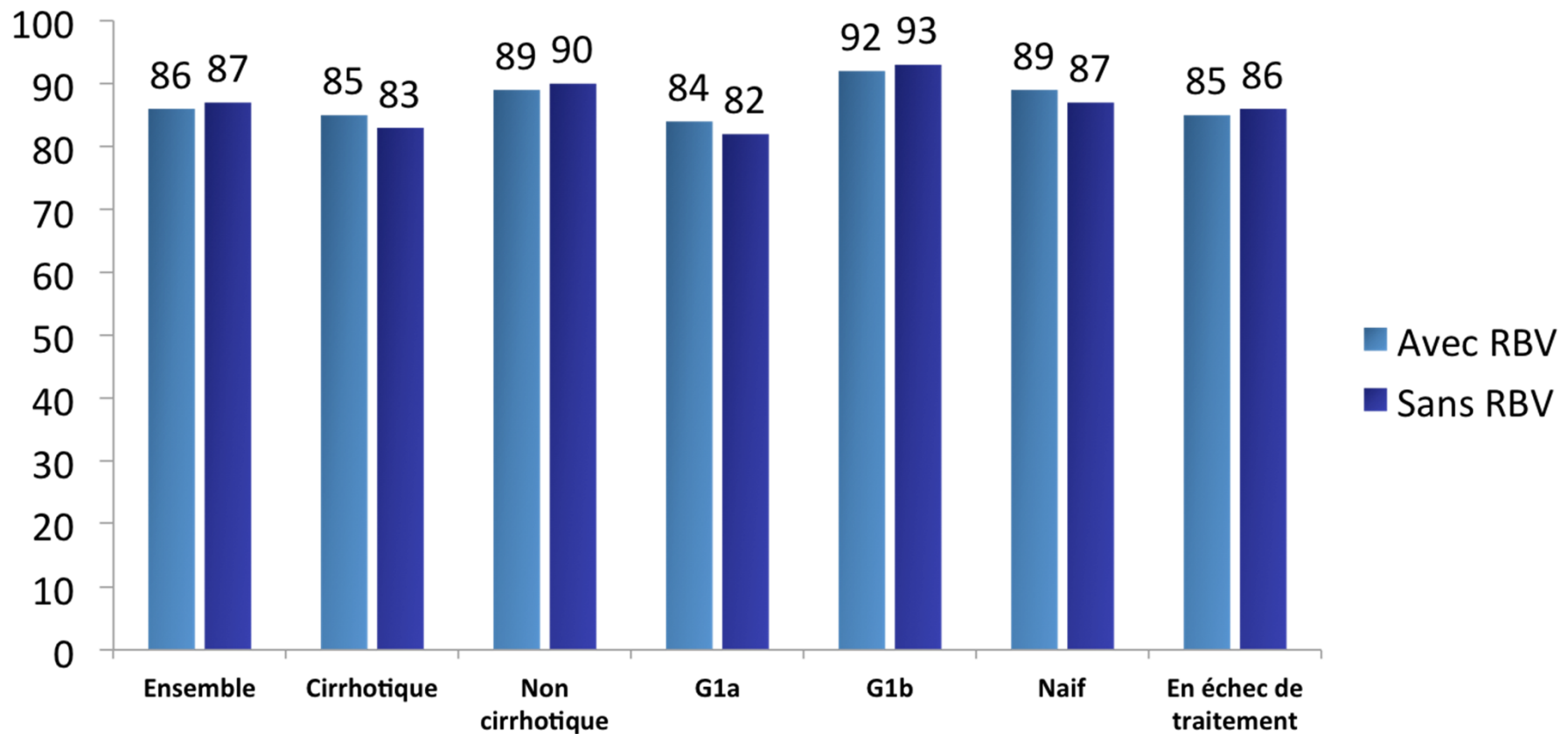
RVS 4/12 Sofosbuvir + dans la vraie Vie

		Patients Naïfs			Patients en échec		
		G1a/G1b	< F4	F4	G1a/G1b	< F4	>F4
SOF+PR 12 sem	TRIO	93%/87%	92%	89%	79%/74%	84%	65%
	TARGET	85%			90%	70%	
SOF+SIM ± RBV 12 sem	TRIO	92%/97%	99%	85%	88%/82%	94%	80%
	TARGET	86%/95%			92%	87%	

cohorte TARGET: SOF + SIM $\pm$ RBV

- **Génotype 1** : SOF + SIM $\pm$ RBV 12 semaines - 378 patients

RVS4



➔ La ribavirine n'apporte rien

cohorte TARGET: SOF + SIM $\pm$ RBV

- **Génotype 1** : SOF + SIM $\pm$ RBV 12 semaines - 72 patients en échec de trithérapie avec inhibiteurs de protéase de première génération

RVS4

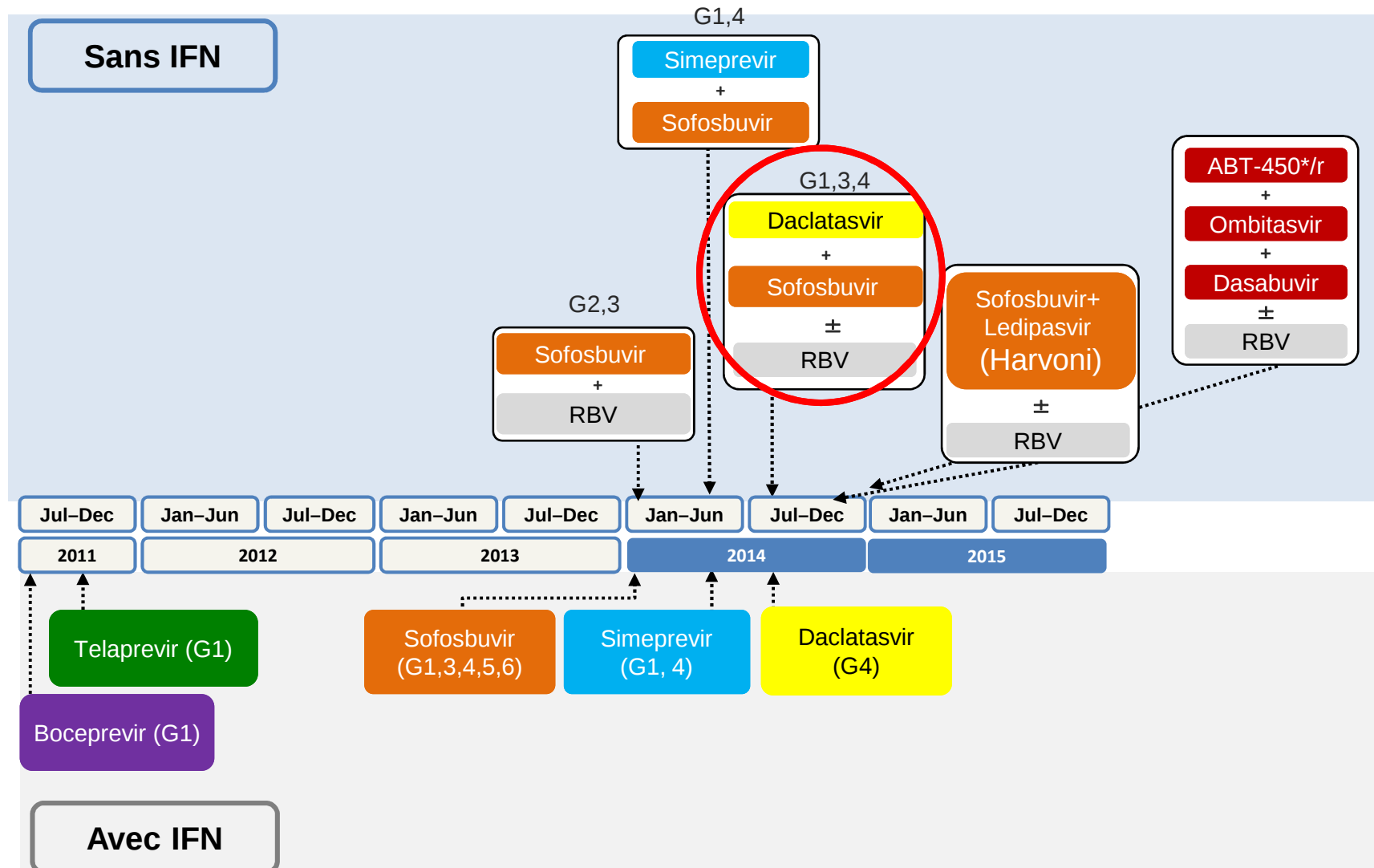
Non-cirrhotique : 85 % (17/20)

Cirrhotique : 79 % (27/34)

TRIO :
73% (24/33)

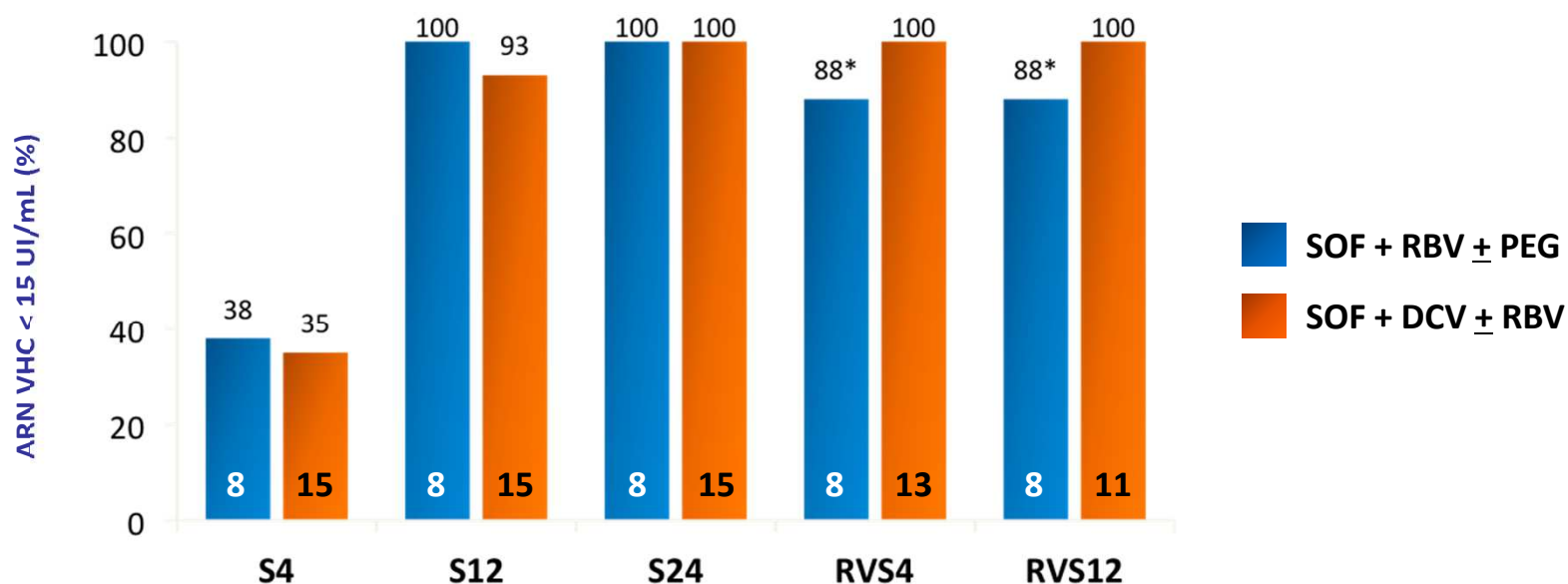
➔ Une première preuve de faisabilité !!

Molécules et combinaisons approuvées par EMA



Sofosbuvir/daclatasvir dans le traitement de la fibrose hépatique cholestatique post-TH (étude CUPILT) (2)

La réponse virologique en fonction du type de combinaison



*1 patient VIH-VHC, génotype 1b, F4 a rechuté

- Tolérance
 - EIG : 12 (52 %)
 - Anémie grade 3-4 : 6/26 %)
 - Infection : 7 (30 %)
 - Neutropénie grade 3-4 : 3 (13 %)
 - Insuffisance rénale : 1

Traitement Génotype 1

simeprevir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

daclatasvir + sofosbuvir ($\pm$ ribavirin) 12 sem

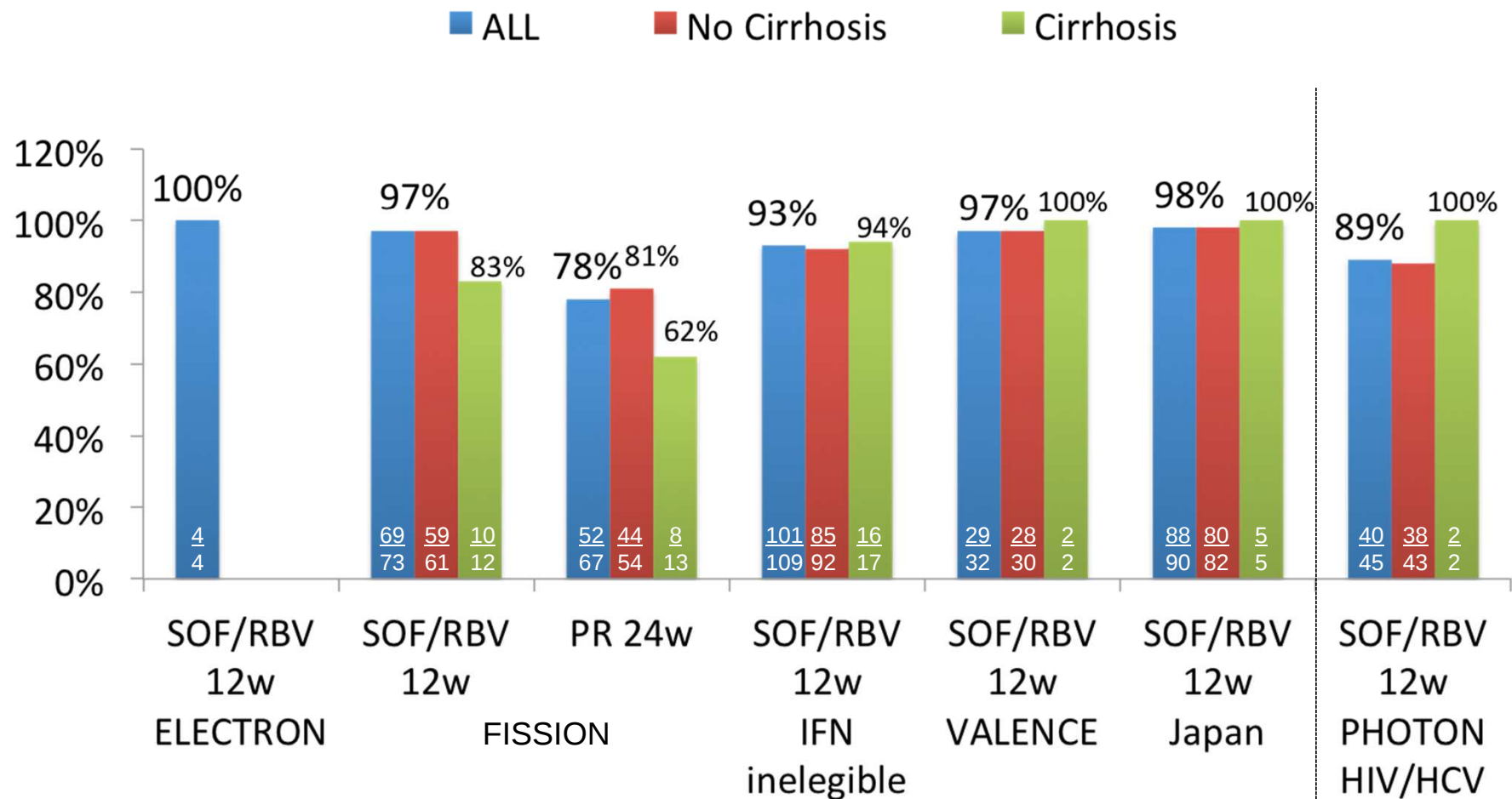
Sofosbuvir+ Ledipasvir ($\pm$ ribavirin) 12sem

Paritaprevir/r + Ombitasvir (Viekirax) + Dasabuvir (Exviera) ($\pm$ ribavirin) 12sem

> 95% SVR

PATIENTS GENOTYPE 2

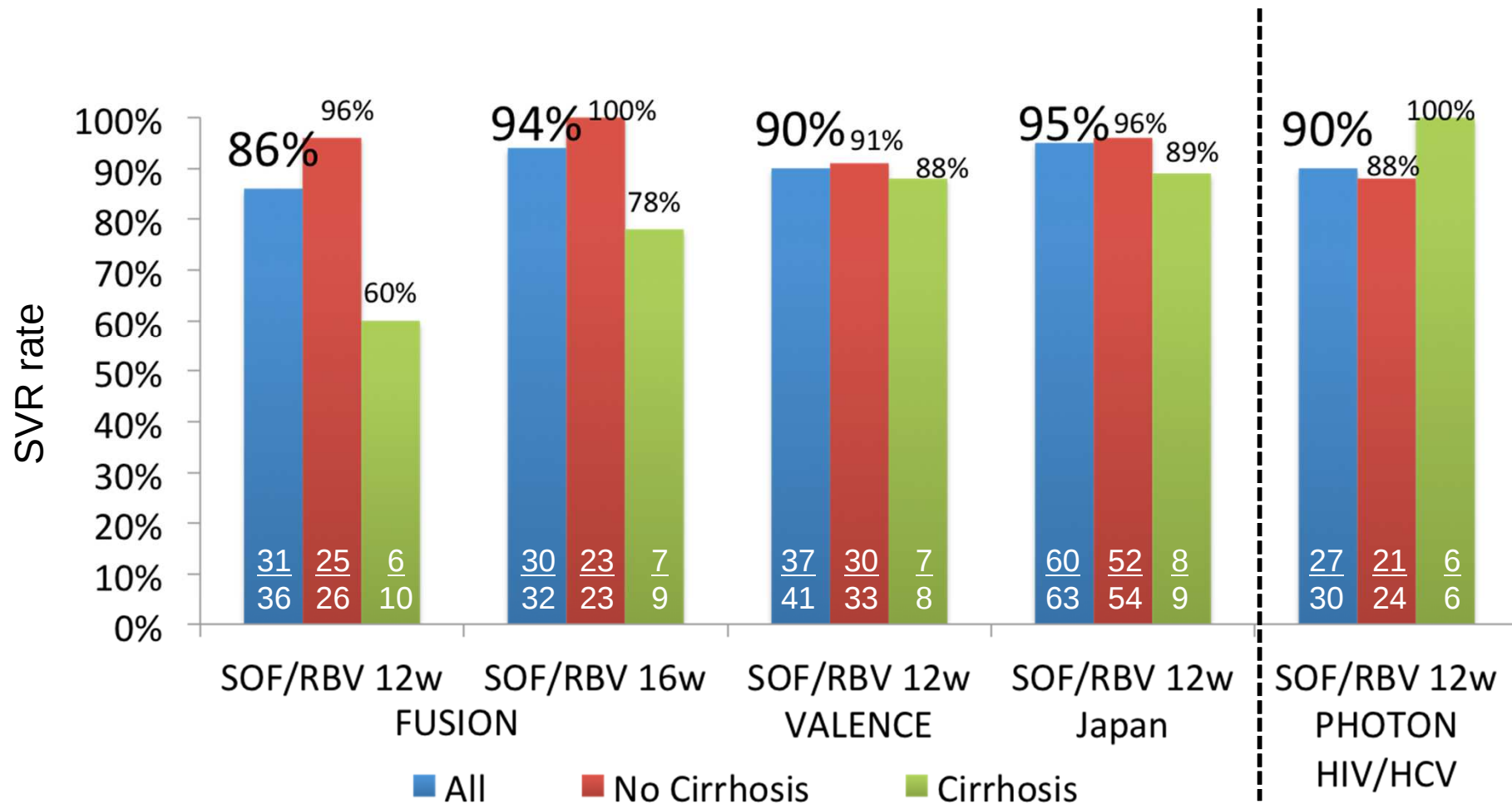
Sofosbuvir + RBV chez les patients de génotype 2 naïfs



Gane EJ et al. N Engl J Med 2013; 368:34-44.
 Lawitz E et al. N Engl J Med 2013; 368: 1878-87.
 Jacobson I et al. N Engl J Med 2013; 368: 1867-77.

Zeuzem S et al. N Engl J Med 2014; 370: 1993-2001.
 Omata M et al. J Viral Hep 2014.
 Rockstroh J et al. Hepatology 2014 Abst 195.

Sofosbuvir + RBV chez les patients de génotype 2 en échec de traitement

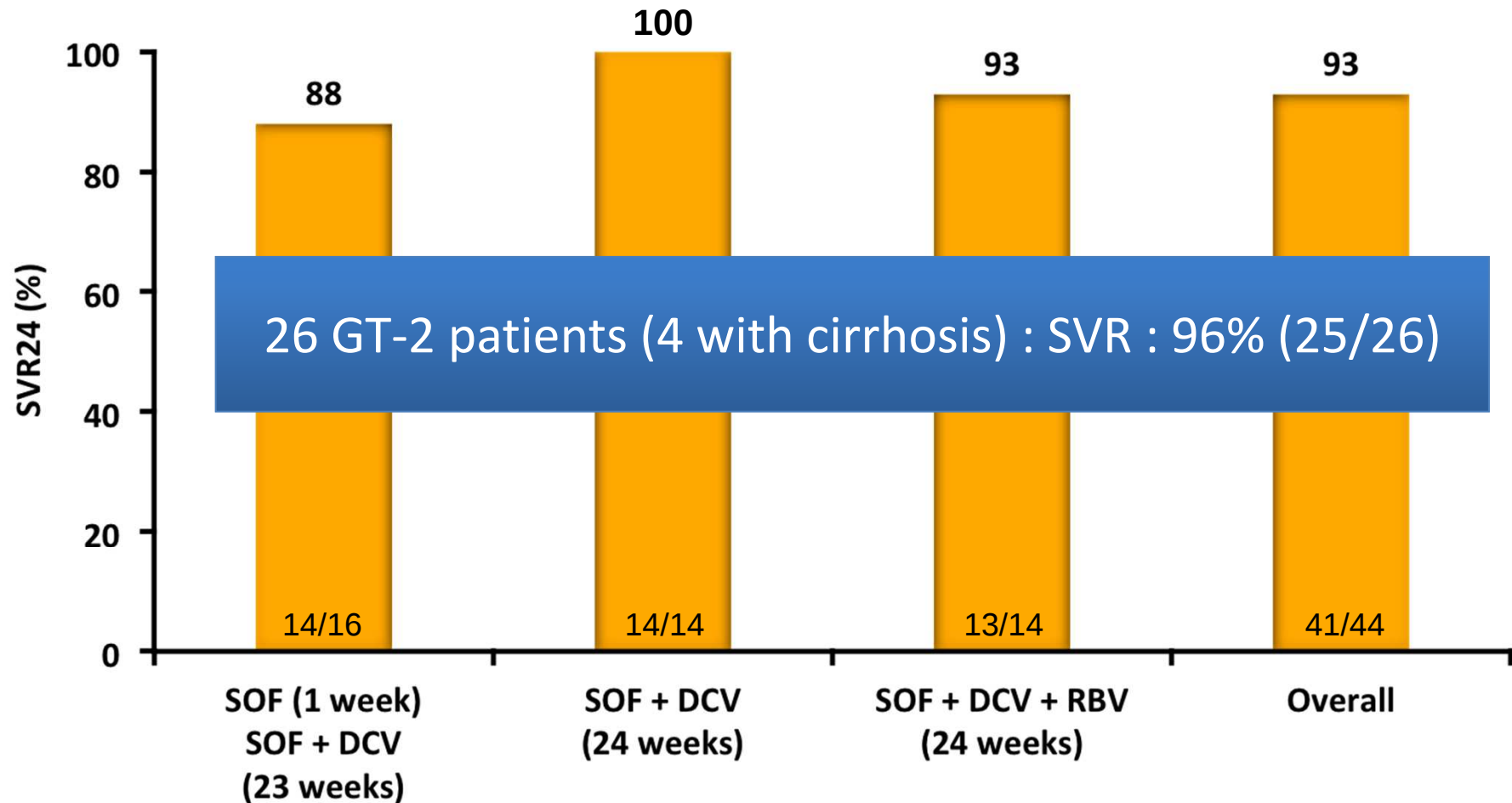


Jacobson I et al. N Engl J Med 2013; 368: 1867-77.
Zeuzem S et al. N Engl J Med 2014; 370: 1993-2001.

Omata M et al. J Viral Hep 2014.
Rockstroh J et al. Hepatology 2014 Abst 195.

SOF + DCV $\pm$ RBV

chez les patients de génotype 2/3 naïfs



La « vraie Vie »

Sofosbuvir dans la vraie Vie

Cohorte Target

2 330 patients inclus
dans 53 centres américains,
canadiens et allemands

Cohorte Trio

1 211 patients inclus
dans 231 centres
aux États-Unis

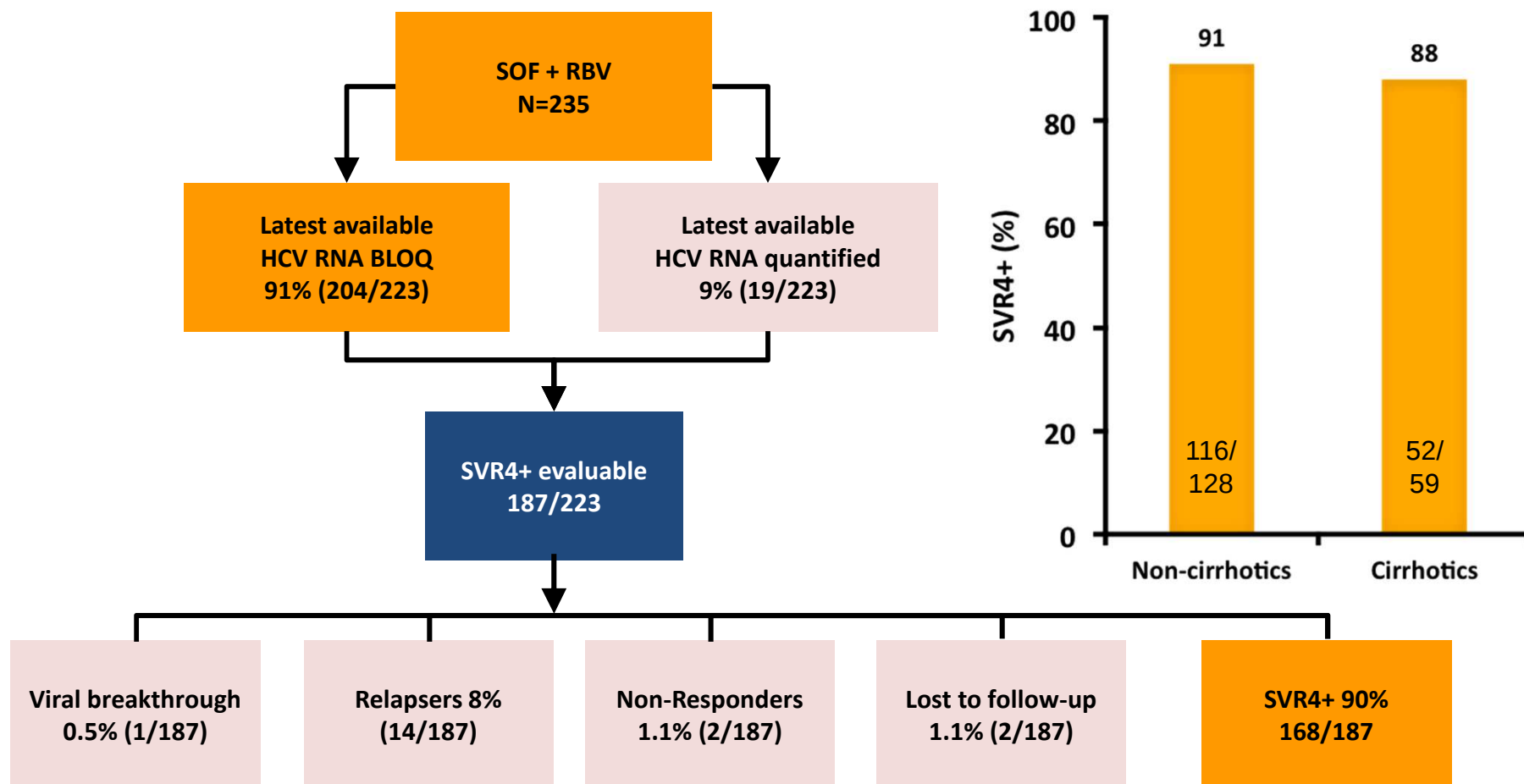
- Protocole de traitement selon les recommandations actuelles

Schémas thérapeutiques

Cohorte (Nb patients traités)	SOF/Peg/RBV	SOF/RBV	SOF/SMV	SOF/SMV/RBV
Target (2 063)	384	667	784	228
Trio (995)	384	227	320	

- Recueil des données démographiques, cliniques, virologiques et de tolérance

SOF+ RBV chez les patients de génotype 2 (cohorte TARGET)

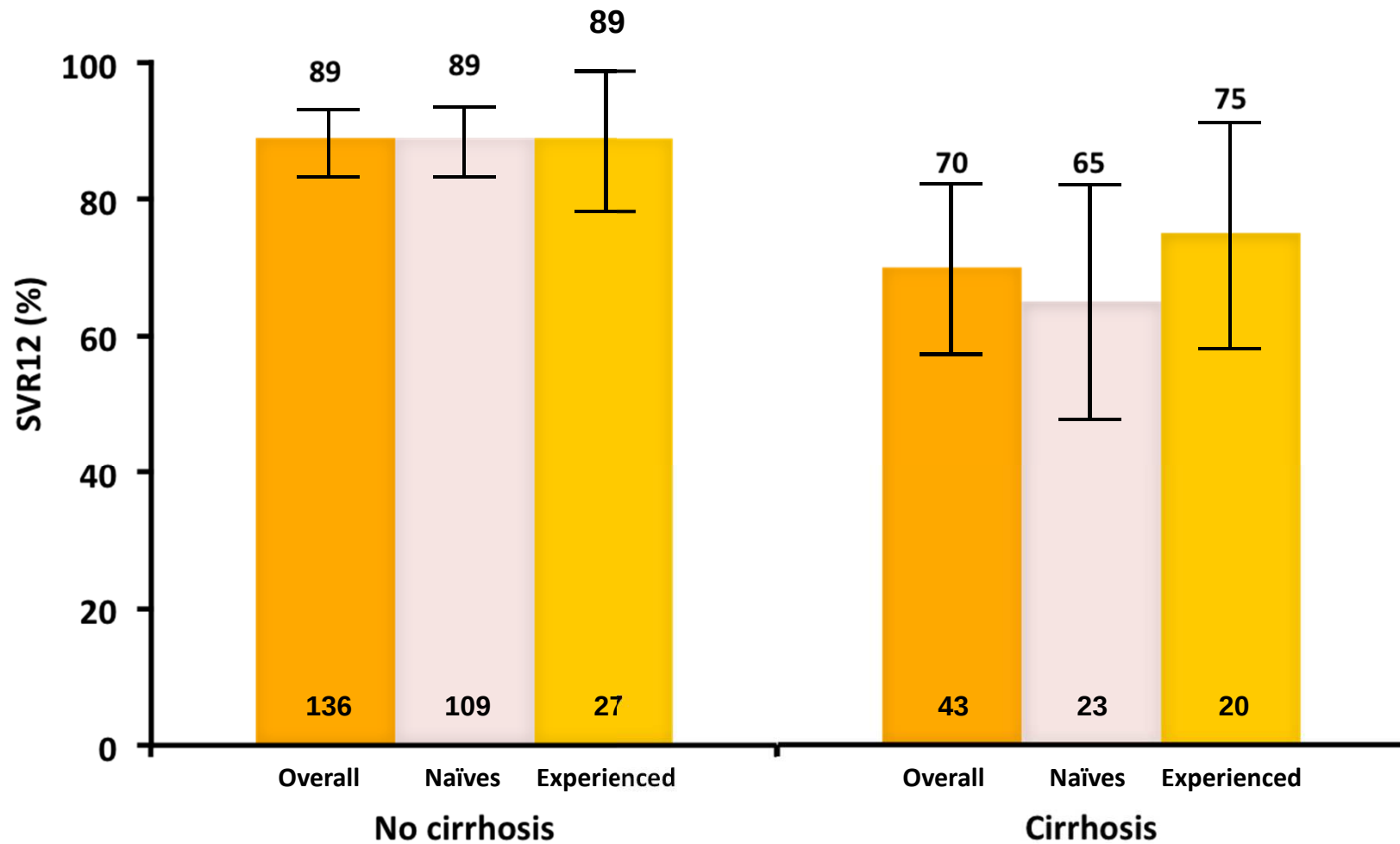


No efficacy data according to IFN experience/eligibility status is available

Cohort of patients with treatment starting on or before April 15
2014; BLOQ=Below Level of Quantitation

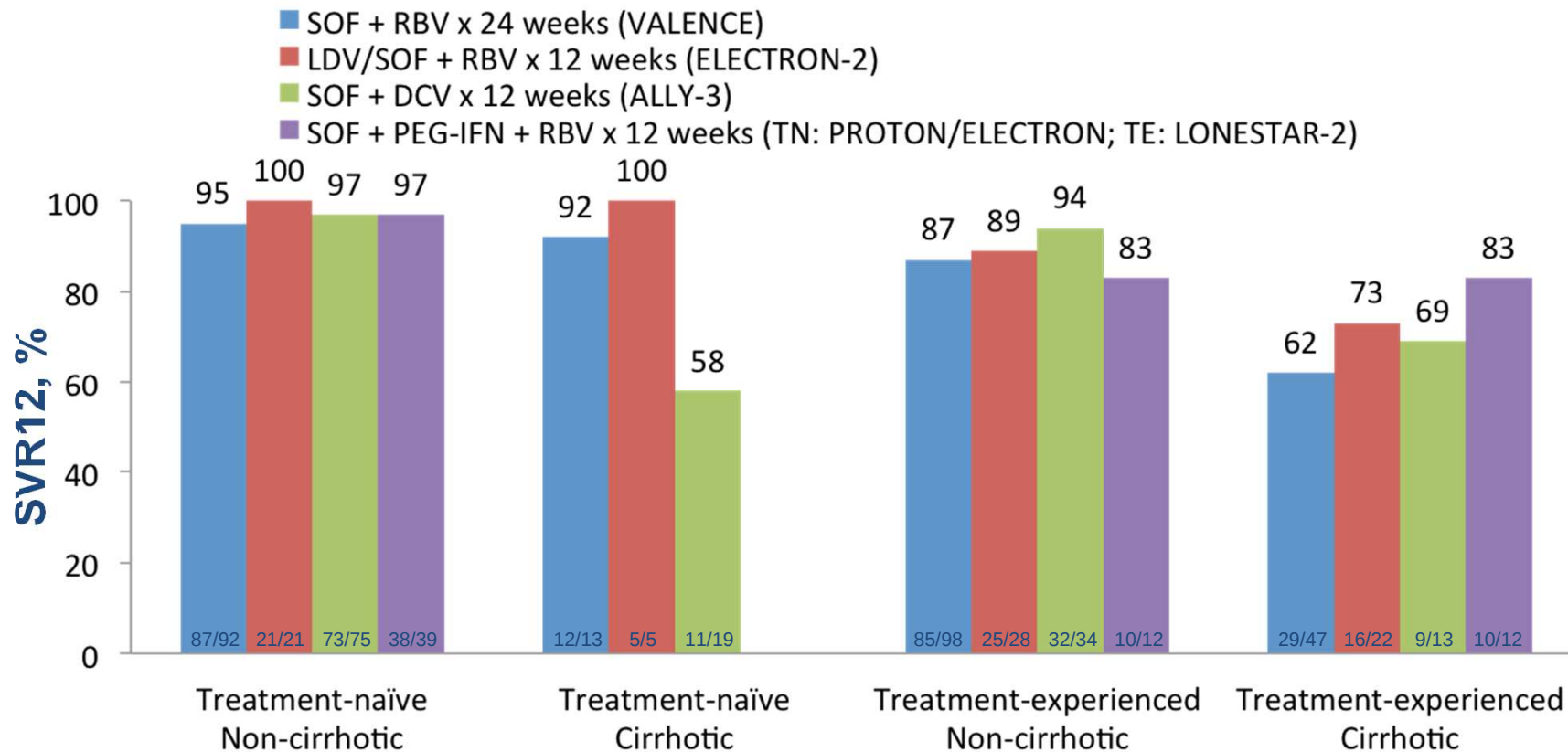
Jensen D et al. AASLD 2014. Oral presentation 45

SOF+ RBV chez les patients de génotype 2 (cohorte TRIO)



PATIENTS GENOTYPE 3

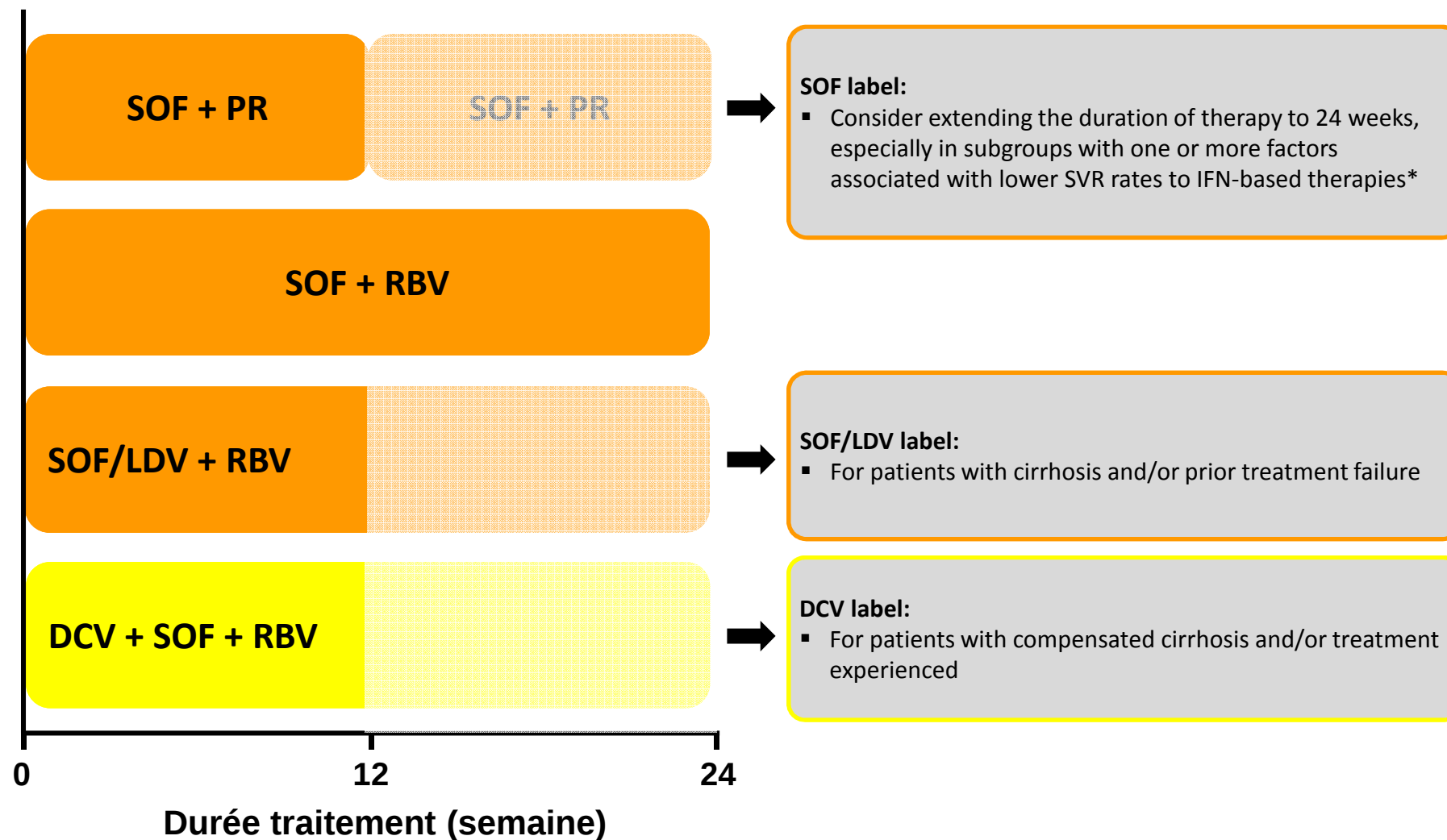
Genotype 3 : essais cliniques



LDV/SOF + RBV for 12 weeks and SOF + DCV for 12 weeks are not EMA-recommended treatment regimens for GT 3

Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014;370:1604-14; Gane E, et al. EASL 2014; Oral #6; Gane E et al. NEJM 2013;368:34-44; Lawitz E et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401-408; Gane E et al. AASLD 2014, Poster #LB-11; Lawitz E et al. AASLD 2013, Oral #LB-4; Nelson M et al. AASLD 2014, Oral #LB-3.

EU SMPC pour les patients de génotype 3

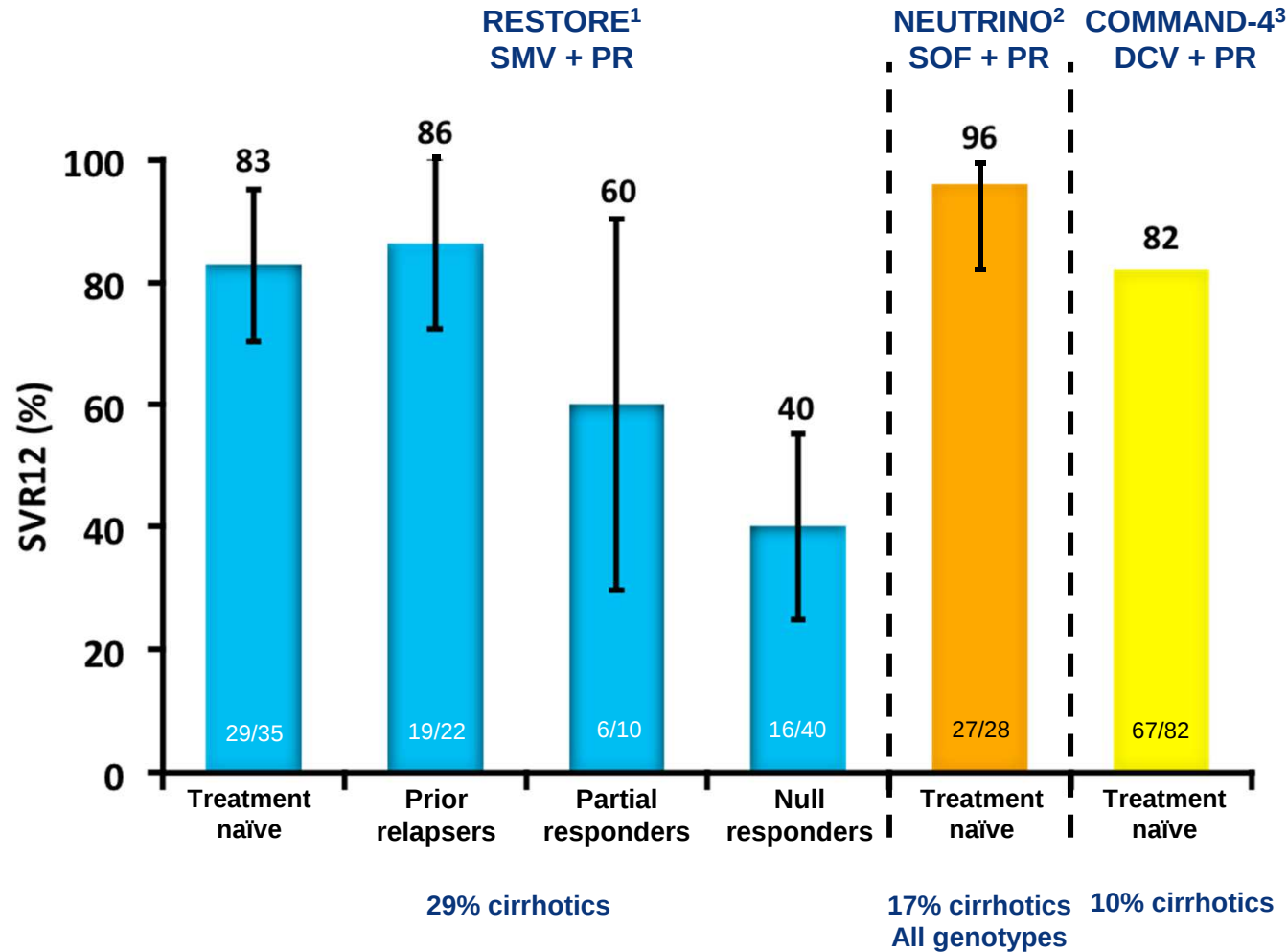


*Advanced fibrosis/cirrhosis, high baseline viral concentrations, black race, *IL28B* non-CC genotype, prior null response to Peg-IFN alfa and RBV therapy

Sofosbuvir EU SmPC
Daclatasvir EU SmPC
Sofosbuvir/ledipasvir EU SmPC

PATIENTS GENOTYPE 4

RVS Génotype 4 avec IFN



Intent-to-treat analysis

1. Moreno C et al. J Hepatol 2015, in press
2. Lawitz E et al. N Engl J Med 2013;368;20;1878–87
3. Daclatasvir EU SmPC; Hezode C et al. Gut 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498

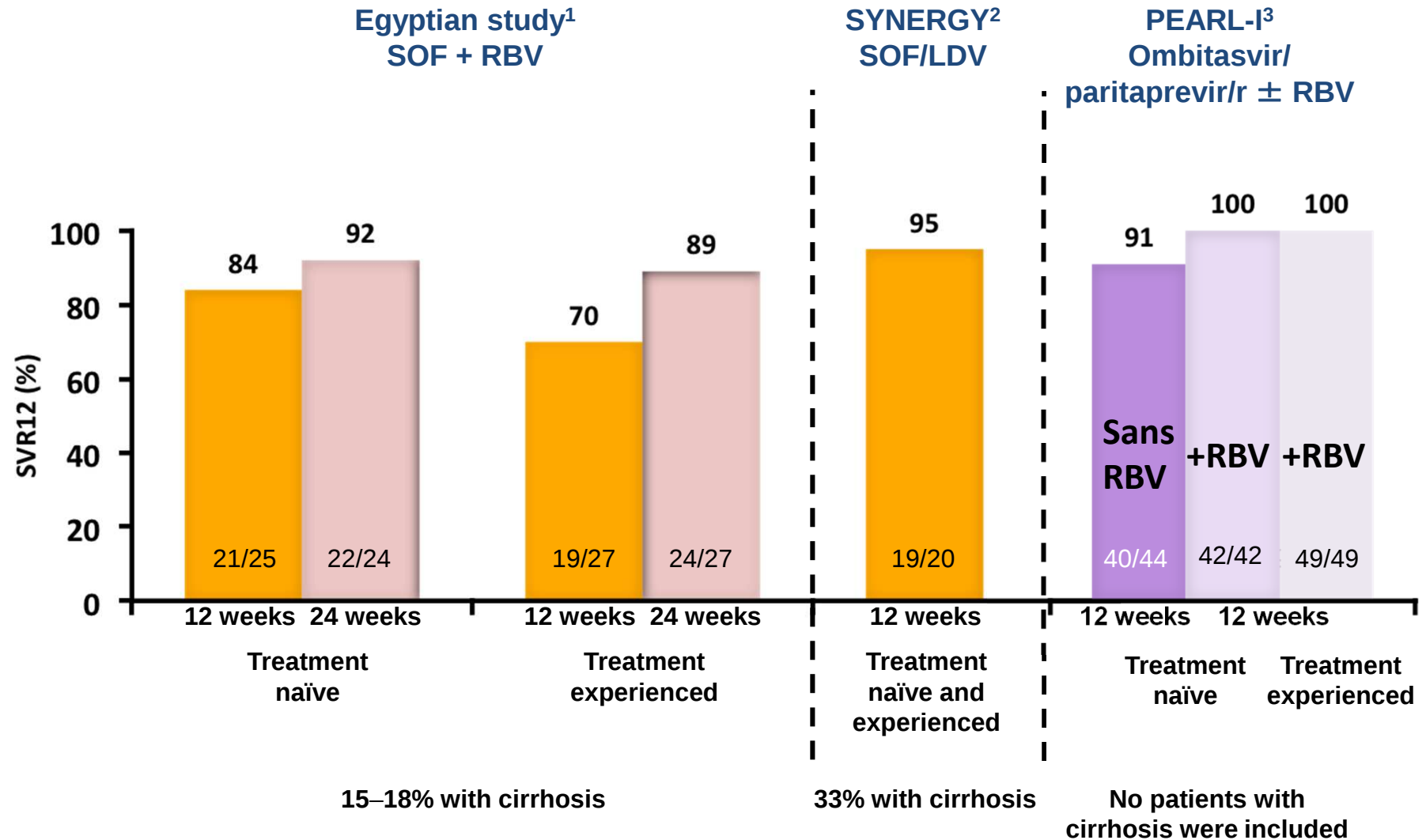
Diapositive 48

NC[4

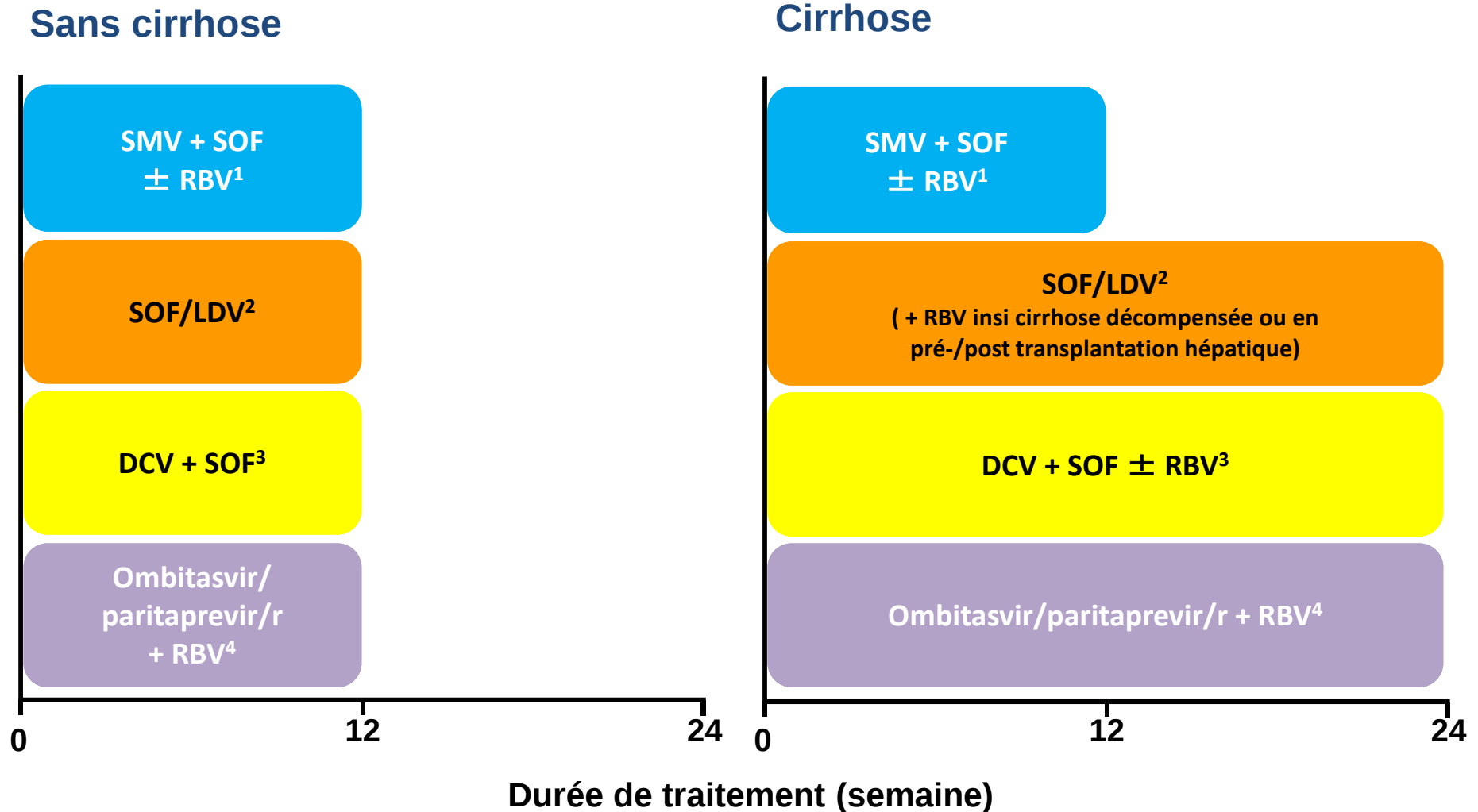
corrected

Nalpas, Catherine [JACFR]; 11/02/2015

RVS Génotype 4 sans IFN



Recommandations SmPC EU pour les patients de génotype 4



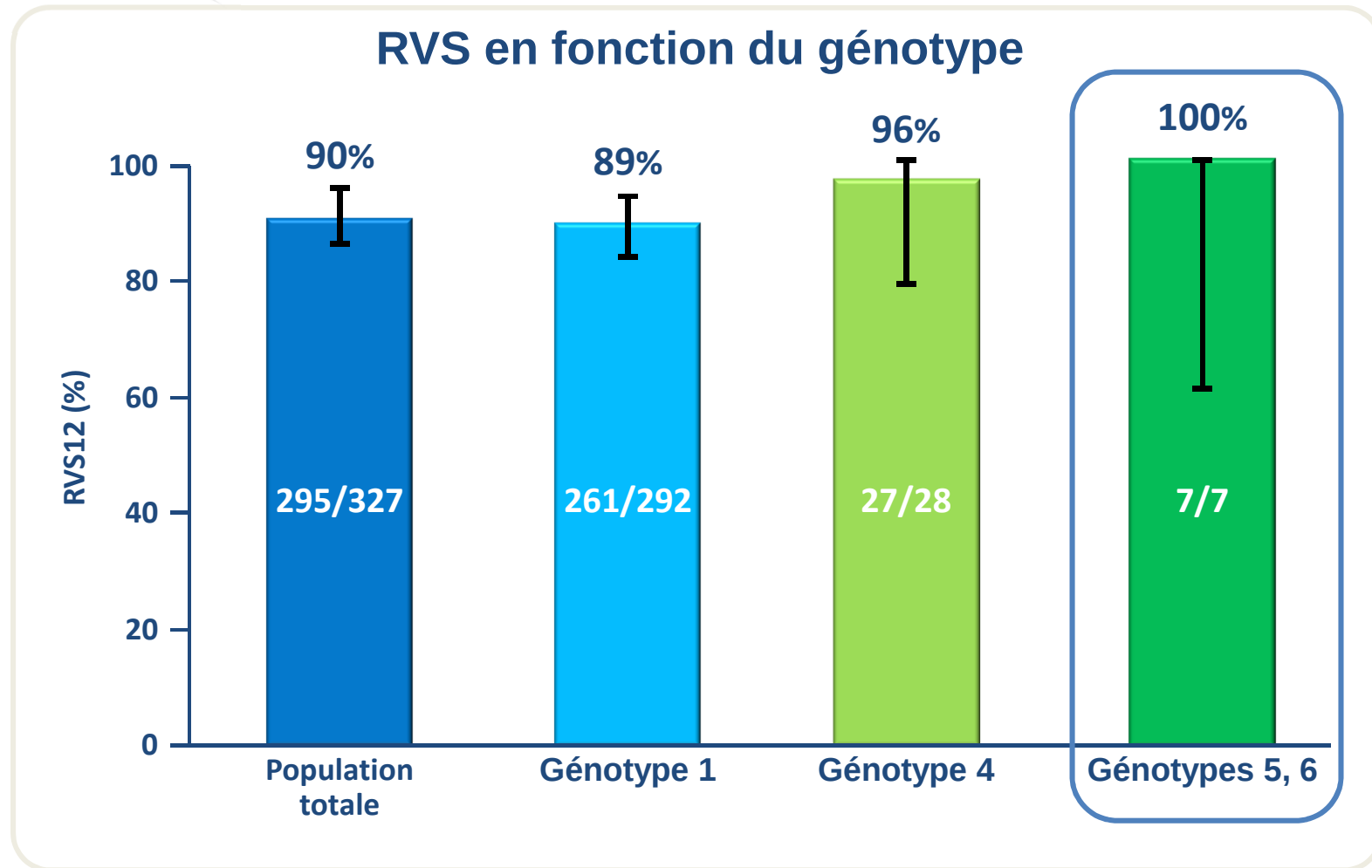
SOF + RBV est aussi une possibilité pour 24 semaines

1. Simeprevir EU SmPC
2. Sofosbuvir/ledipasvir EU SmPC
3. Daclatasvir EU SmPC
4. Ombitasvir/paritaprevir/r EU SmPC

PATIENTS GENOTYPE 5/6

NEUTRINO: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

Patients naïfs



Sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines chez des patients infectés par les G6

RVS 12

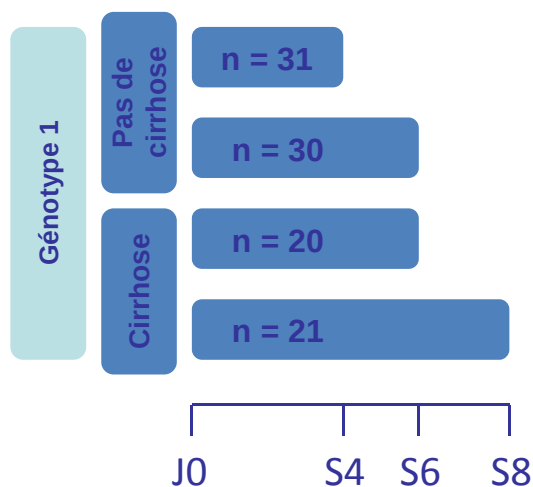


Et après

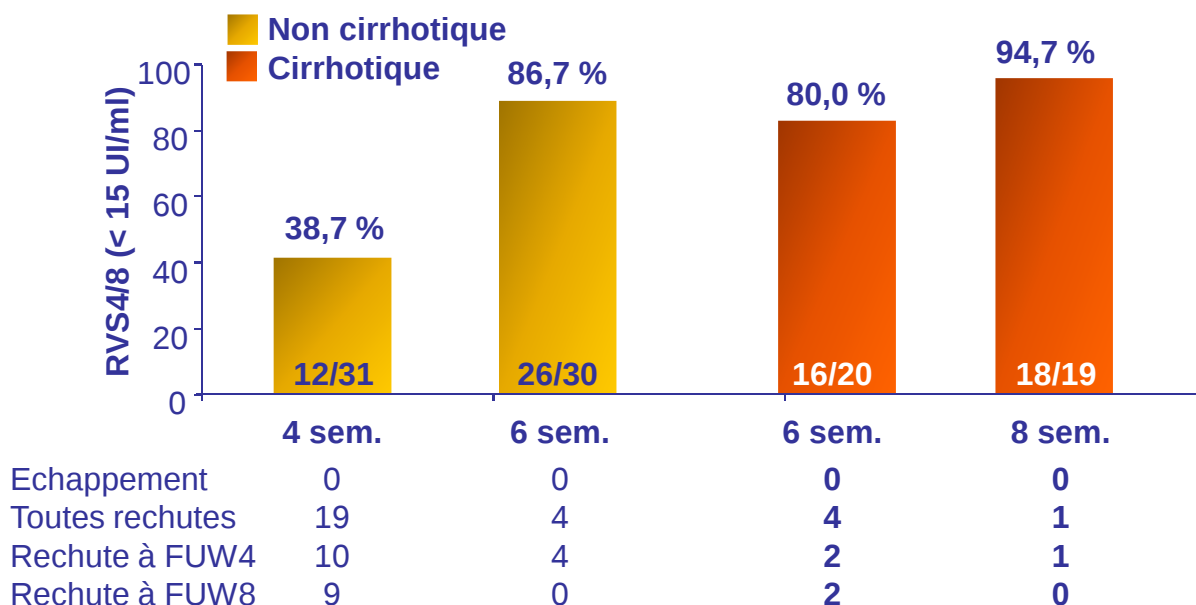
MK-5172 (grazoprevir) + MK-8742 (elbasvir) + sofosbuvir chez les patients G1 (1)

- Etude ouverte de phase 2 : grazoprevir 100 mg/j + elbasvir 50 mg/j + sofosbuvir 400 mg/j chez des patients naïfs G1 : étude C-SWIFT.
- Essai de réduction de la durée du traitement à 4, 6, 8 semaines chez 102 patients

Schéma de l'étude



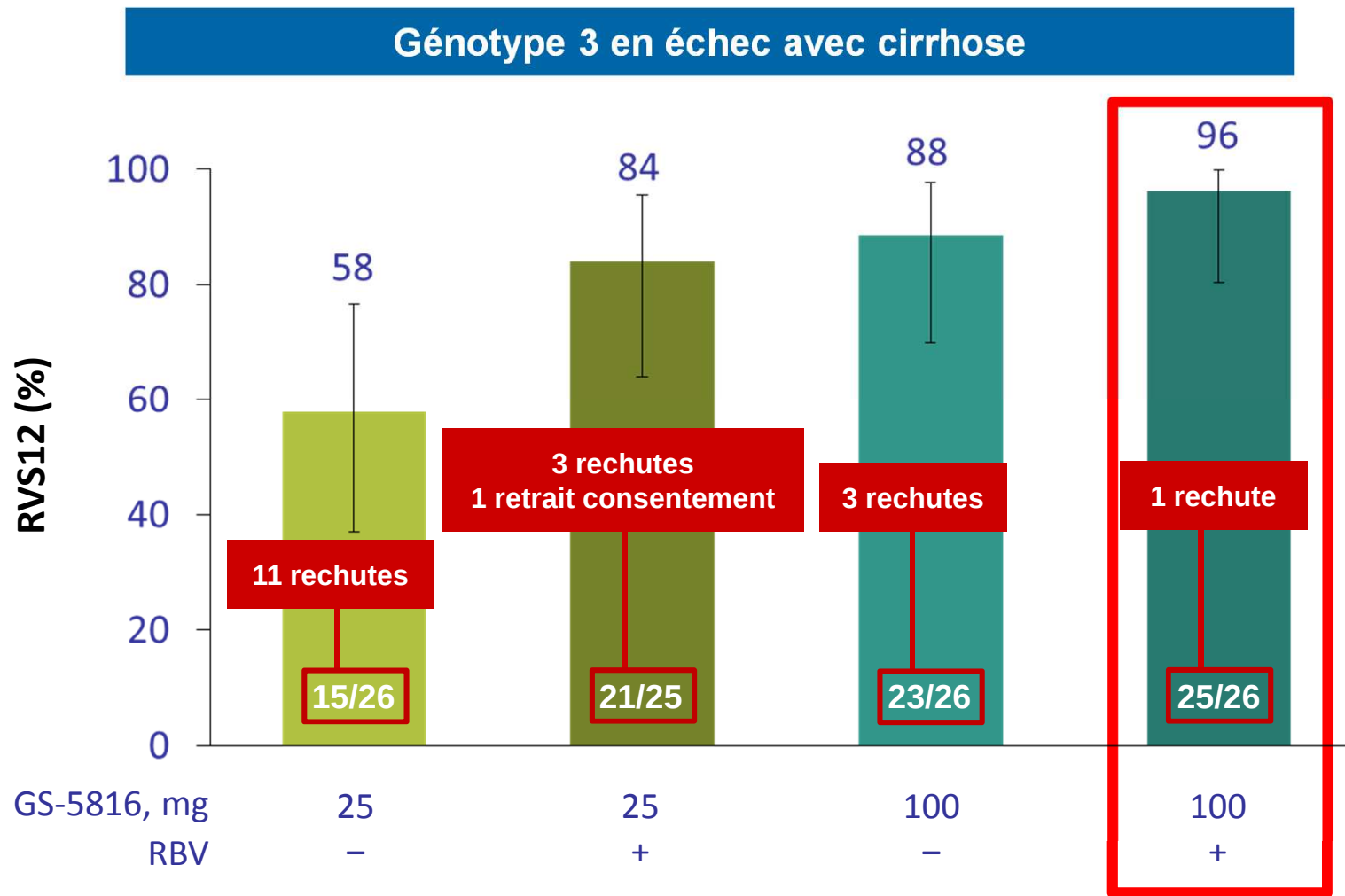
RVS4/8



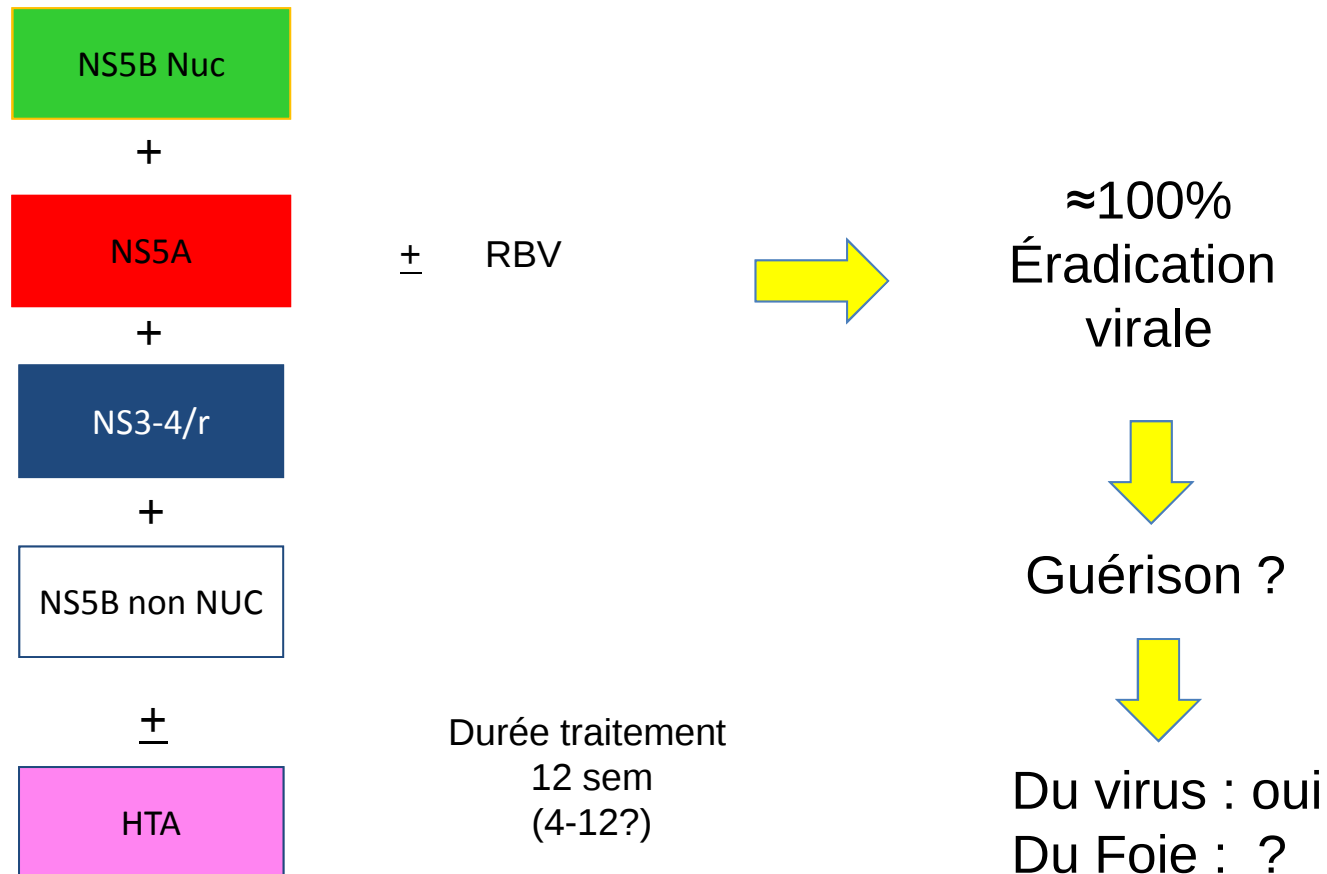
➔ Cette combinaison permet un raccourcissement de la durée de traitement à 6 ou 8 semaines

Sofosbuvir + GS-5816 $\pm$ RBV pour 12 sem. chez les patients en échec G1 ou 3

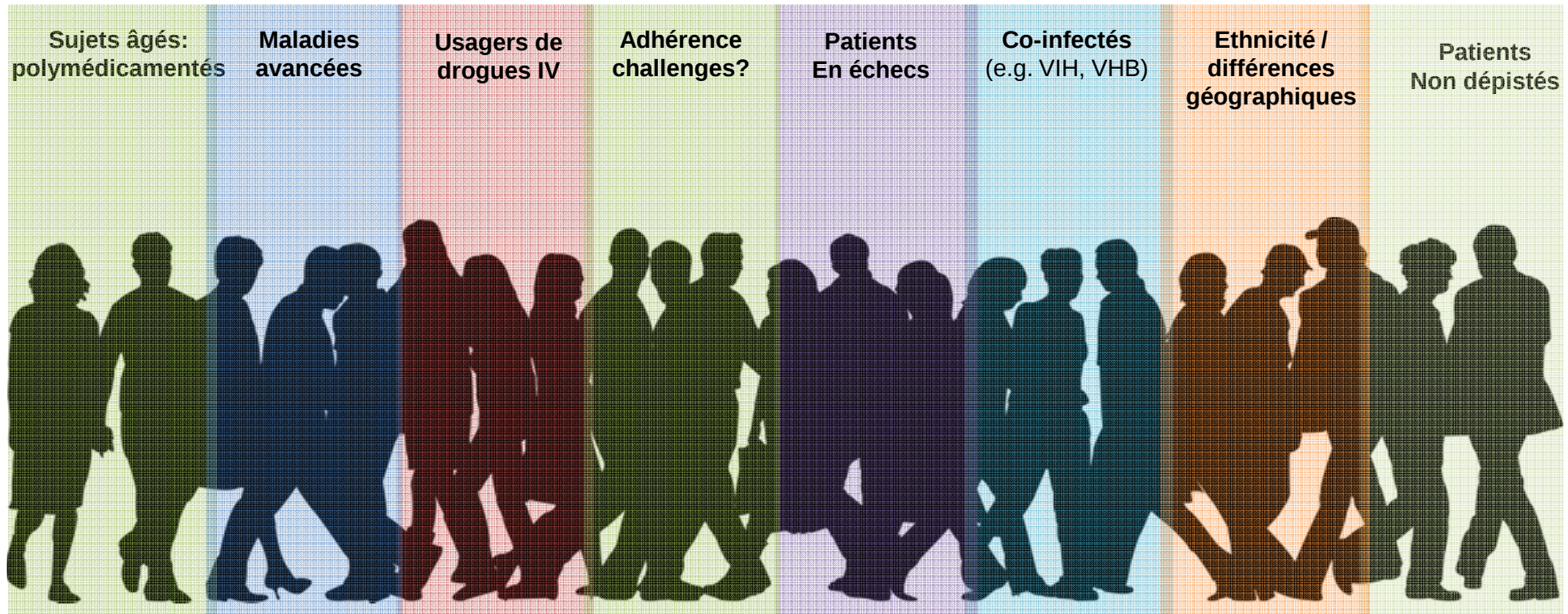
Réponse Virologique Soutenue RVS 12



Le futur dans 5 ans



L'infection chronique VHC peut être guérie ... mais il persiste des challenges



PEG-IFN/RBV

95% RVS

95% RVS
et amélioration du dépistage

Tous
les patients
VHC

100%

100%

100%

Dépistés
et traités

20%

20%

90%

Guéris

10%

19%

85%

Merci de votre attention